



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 191 (XXXV) — Nr. 1190 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Vineri, 29 decembrie 2023

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 4.335/1.269/2023 privind modificarea 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	3-128
---	-------

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 4.335 din 21 decembrie 2023

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 1.269 din 27 decembrie 2023

ORDIN

privind modificarea 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*)

Văzând Referatul de aprobare nr. AR 23.540 din 21.12.2023 al Direcției generale asistență medicală din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 6.518 din 27.12.2023 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, cu modificările și completările ulterioare,

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, cu modificările și completările ulterioare, se modifică conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. Ministrul sănătății,
Adriana Pistol,
secretar de stat

p. Președintele Casei Naționale
de Asigurări de Sănătate,
Cristian-Georgică Celea

*) Ordinul nr. 4.335/1.269/2023 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1190 din 29 decembrie 2023 și este reprodus și în acest număr bis.

MODIFICĂRI

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, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM

I. Indicație:

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dieta și exercițiul fizic ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau asociată altor medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. **Monoterapie:** atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau a contraindicației.

2. Dublă terapie:

- Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- Empagliflozinum în asociere cu agoniști ai receptorului GLP-1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- Empagliflozinum în asociere cu insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

3. Triplă terapie:

Empagliflozinum cu Metformin și Sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin și inhibitori ai DPP4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin și agoniști ai receptorului de GLP1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Empagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Criterii de excludere:

- DZ tip I
- Vârsta \geq 85 de ani
- Vârsta sub 18 ani
- pacienți cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienți cărora li se efectuează dializă
- Pacienți cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

III. Doze și mod de administrare

Doza inițială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie și terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG \geq 60 ml/min/1,73 m² și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi.

Doza zilnică maximă este de 25 mg. Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

La pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

IV. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1.

1. Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) și, dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Empagliflozin se întrerupe imediat.

2. Insuficiență renală^{*)}

Pentru indicația de diabet zaharat de tip 2 la pacienții cu RFGe sub 60 ml/minut/1,73 m² sau ClCr <60 ml/minut, doza zilnică de empagliflozin este limitată la 10 mg. Empagliflozin nu este recomandat atunci când RFGe se situează sub 30 ml/minut/1,73 m² sau ClCr sub 30 ml/minut.

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu eRFG \geq 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr \geq 60 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceștia. Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi inițiată sau continuată până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut.

^{*)} Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, reacții adverse, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

3. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți.

4. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

5. Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării empagliflozin la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competența/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.

La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența cetoacidozei, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 43 cod (A16AB15): DCI VELMANAZA ALFA

I. Indicație

Terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor nonneurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată

Alfa-manozidoza (AM) este o boală de stocare lizozomală (LSD), foarte rară, determinată genetic. Alfa-manozidoza (AM) este o afecțiune progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este recesiv autosomală, fiind necesare două copii identice ale mutației genei MAN2B1, pentru ca o persoană să manifeste boala.

În mod similar cu alte boli genice, sunt cunoscute mai multe mutații ale genei MAN2B1 care afectează activitatea enzimei alfa-manozidază.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei are ca rezultat acumularea intracelulară (lizozomală) a oligozaharidelor (un complex de 2-10 zaharuri simple), complex care este toxic pentru celule și organe, ducând la apariția simptomelor observate în AM. Deoarece alfa-manozidaza este prezentă în majoritatea tipurilor de celule, oligozaharidele se pot acumula în corp și pot afecta multiple sisteme, rezultând astfel caracteristicile clinice observate la pacienții care suferă de AM.

Activitatea redusă a alfa-manozidazei poate fi determinată fie de un nivel scăzut serologic, fie de o alterare calitativă a enzimei.

II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu Velmanza alfa

În alfa-manozidoză (AM), tabloul clinic acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare la forme severe ale bolii, cu prognostic infaust. Manifestările clinice ale bolii se accentuează odată cu trecerea timpului. În formele severe predomină anomalii scheletice și afectarea neurologică, în special miopatică.

Fiind o boală heterogenă, AM prezintă un tablou cu manifestări progresive, complexe, variabile, de la forma letală perinatală până la forme atenuate, care nu sunt diagnosticate decât la vârsta adultă.

Caracteristicile clinice observate la un individ (precum și morbiditatea asociată, riscul de deces și impactul asupra calității vieții [QoL]) pot fi extrem de diferite de la un pacient la altul și contribuie la scăderea calității vieții pacientului, dar și la o predictibilitate redusă a evoluției bolii.

1. Principalele manifestări din alfa-manozidoza (AM) sunt:

- La nivel facial: unii pacienți prezintă frunte lată, nas mare cu baza turtită, dinți spațiați, macroglosie, macrocranie, trăsături faciale mai grosiere
- Cognitiv: afectare a funcției intelectuale, retard în achizițiile psiho-motorii
- La nivel cerebral: demielinizare și hidrocefalie;
- Scăderea pragului de percepție a durerii.
- La nivel musculo-scheletal și articular: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale), reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.
- Respirator: deteriorarea funcției pulmonare
- Imunodeficiență și infecții
- Pierderea auzului
- Afectarea vederii

Cu timpul, unele dintre manifestările clinice ale bolii se pot stabiliza, în timp ce altele continuă să evolueze. Rata de progres a simptomelor variază de asemenea de la un pacient la altul.

În final, cei mai mulți pacienți devin dependenți de scaunul cu roțile și nu vor fi niciodată independenți social.

În formele ușoare și moderate ale bolii, speranța de viață e bună, mulți pacienți trăiesc până la maturitate, necesitând îngrijire pe termen lung.

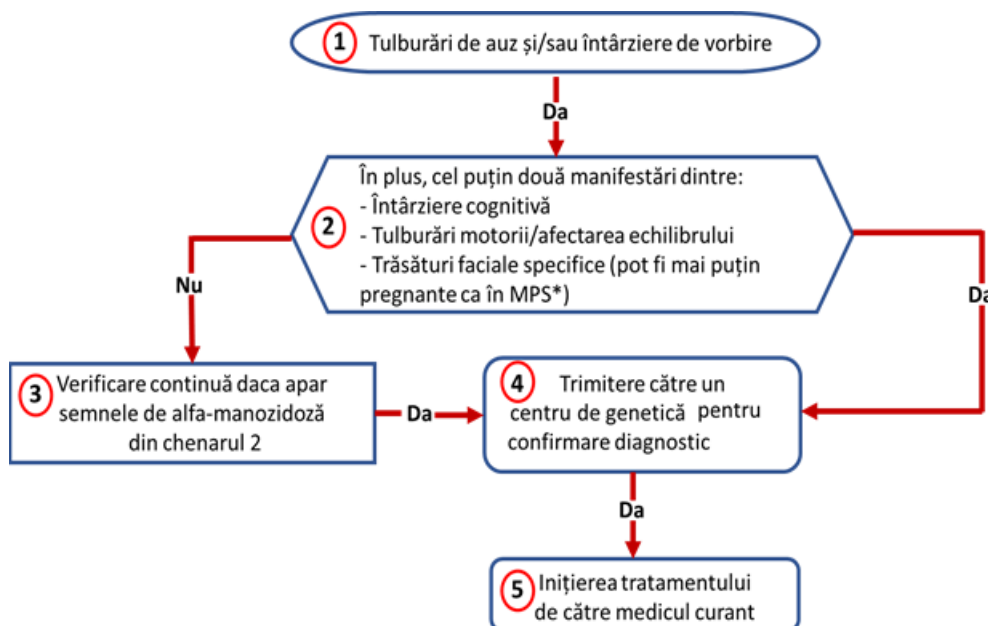
2. Criterii de confirmare a diagnosticului AM:

Cei mai mulți pacienți sunt diagnosticați în prima sau a doua decadă a vieții, dar este posibilă și diagnosticarea prenatală.

Multe dintre caracteristicile clinice ale AM se suprapun cu alte cazuri de LSD, diagnosticul diferențial necesitând metode de diagnostic specific, inclusiv testare genetică.

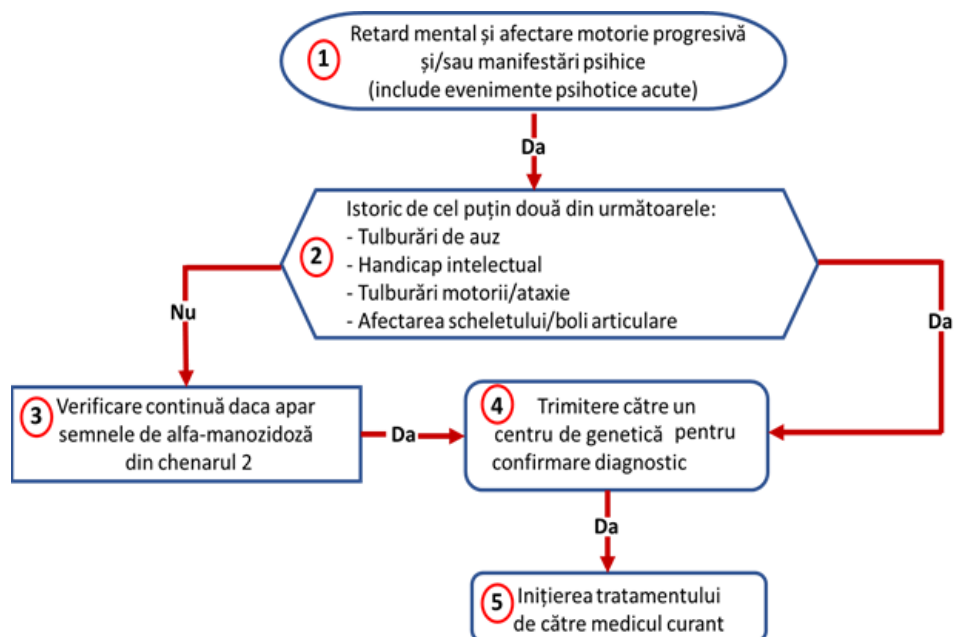
Metodele utilizate pentru stabilirea diagnosticului de AM sau pentru confirmarea AM includ:

- **Măsurarea oligozaharidelor (OZ):** niveluri crescute de oligozaharide indică diagnosticul de AM. Valorile sunt măsurate în mod tipic în urină, dar pot fi de asemenea evaluate în ser; în cadrul studiilor clinice rhLAMAN valorile oligozaharidelor din ser ≥ 4 $\mu\text{mol/L}$ au fost considerate ridicate.
- **Activitatea alfa-manozidazei** este evaluată în leucocite sau fibroblasti (biopsie de piele). La pacienții cu AM, activitatea alfa-manozidazei este de 5–15% din activitatea normală. De menționat cazurile în care, deși nivelul serologic al alfa-manozidazei este normal sau chiar crescut, semnele clinice, asociate cu nivelul crescut al oligozaharidelor în urina sau ser precum și pozitivitatea testului genetic, duc la confirmarea diagnosticului de AM.
- **Testele genetice** pentru detectarea mutației homozygote în gena MAN2B1, care cauzează AM, confirmă diagnosticul bolii.
- **Algoritm de diagnostic** pentru alfa-manozidoză (adaptat local după *Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group*, Guffon et al, Molecular Genetics and Metabolism, 2019):
- Pacienți ≤ 10 ani



*MPS = mucopolizaharidoză

- Pacienți > 10 ani



3. Indicațiile terapiei cu velmanaza alfa în AM:

Indicații terapeutice: terapia de substituție enzimatică în tratamentul manifestărilor non-neurologice la pacienți cu alfa-manozidoză ușoară până la moderată.

4. Obiectivele terapiei cu Velmanaza alfa în AM:

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale AM.

III. Stabilirea schemei de tratament cu velmanaza alfa la pacienții cu AM

Doze și mod de administrare Tratamentul trebuie supravegheat de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu alfa-manozidoză sau în administrarea altor terapii de substituție enzimatică (TSE) pentru tulburarea de depozitare lizozomală. Administrarea Velmanaza alfa trebuie efectuată de un profesionist din domeniul sănătății, care poate aborda TSE și urgențele medicale.

Doze. Schema terapeutică recomandată de administrare este de 1 mg/kg greutate corporală, doza fiind administrată o dată pe săptămână, prin perfuzie intravenoasă cu viteză controlată. Numarul de flacoane care se utilizeaza trebuie calculat in functie de greutatea fiecarui pacient. Daca numarul calculat de flacoane include o fracție, acesta trebuie rotunjit la urmatorul numar intreg.

IV. Contraindicații

Reacție alergică severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

V. Criterii de excludere din tratamentul cu VELMANAZA ALFA

1. În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu VELMANAZA ALFA.
2. Eventuale efecte adverse severe ale terapiei: dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem sau șoc anafilactic.
3. Complanța scăzută la tratament.
4. Neprezentarea pacientului la evaluările periodice programate de monitorizare a evoluției.

VI. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu am la inițierea și pe parcursul terapiei cu VELMANAZĂ ALFA

Se recomandă monitorizarea periodică a stării clinice, o dată la 6 luni, în primul an de tratament. Începând cu al doilea an de tratament, monitorizarea copiilor va rămâne la fiecare 6 luni, în timp ce pentru adulți, monitorizarea stării clinice va fi anuală (sistem musculo-scheletal și articular, funcție respiratorie, funcție cognitivă, funcție auditivă și vizuală), a **valorii markerilor biochimici** la pacienții care au început tratamentul cu **VELMANAZĂ ALFA**, precum și **calitatea vieții** acestora.

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Activitatea enzimatică Genotip Anamneza Ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime)	Inițial Inițial Inițial Inițial, la fiecare 6/12 luni
Afectare musculo-scheletală: deformări articulare (coxo-femorale, toracice, vertebrale) și osoase, reducerea funcționalității articulare, sindrom de tunel carpian, tulburări ale funcției motorii.	Ecografie musculo-scheletală Radiografii osoase/RMN osoasă (oase lungi, bazin, coloana vertebrală) Mineralizarea osoasă osteodensitometrie (la copilul mai mare de 5 ani) RMN cerebral/ coloana vertebrală și Viteza de conducere nervoasă	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, si la fiecare 24 luni* Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 24 luni* Inițial, si la fiecare 6/12 luni
Funcție respiratorie redusă	Testul de urcare a scărilor cu durată de trei minute și testul de mers cu durată de șase minute Determinarea saturației de O ₂ Spirometrie	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni
Afectarea funcției cognitive	Evaluare psihologică	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Neurologică	Tulburări motorii, ataxie. Examen clinic RMN cerebral	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 24 luni*
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma/ Potențiale auditive evocate	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni
Cardiologică	Scăderea capacității de efort EKG Ecocardiograma	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni*
Nefrologică	Alterarea funcției renale. Examen de urina, Urocultură, Creatinină	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni
Digestivă	Hepato-splenomegalie, Transaminaze (ALAT, ASAT) Ecografie hepato-splenică (volum hepatosplenic)	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni
Hematologică/Imunologică	Infecții respiratorii recidivante/deficit imun Hemo-leucograma Imunograma	Inițial, la fiecare 6/12 luni Inițial, la fiecare 6/12 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	Inițial, la fiecare 6/12 luni
Teste specifice de laborator	anticorpi IgG serici anti-velmanază alfa Oligozaharide în ser/urină	La pacienții la care simptomatologia nu se ameliorează sub tratament (nonresponderi)

		Măsurarea oligozaharidelor în ser este cea mai importantă metodă de evaluare a eficacității tratamentului
Durere/calitatea vieții	Ameliorarea calității vieții-examen clinic obiectiv	Inițial, la fiecare 6 luni
Efecte adverse ale terapiei	Raportare la Agenția Națională a medicamentului	Monitorizare continuă

* Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații / evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

VII. PRESCRIPTORI

Medicii din specialitățile: pediatrie, genetică medicală, ORL, neurologie, neuropsihiatrie infantilă, gastroenterologie, medicină internă, hematologie, hematologie pediatrică, psihiatrie, nefrologie din unitățile de specialitate prin care se derulează programul.”

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 50 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 50 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbații și femeile.

Mutațiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activității alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele și țesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea și mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Anumite mutații ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa-Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu migalastat

În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbații hemizigoți) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eșecul organic. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pot pune viața în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- **Renale:** proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4 - 5);
- **Cardiace:** cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;
- **Neurologice:** acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- **Gastrointestinale:** crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- **ORL:** hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij
- **Pulmonare:** tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- **Cutanate:** angiokeratoame;
- **Oculare:** opacități corneene (cornea verticillata), cristalinieni, modificări vasculare retiniene;
- **Osoase:** osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatice sau chiar absența acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutațiilor. O mențiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutațiilor în vederea precizării stării de purtător.

- **subiecți de sex masculin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite.
- **subiecți de sex feminin:** nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și/sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu migalastat pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

II. Indicațiile terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1):

Migalastatul este un șaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv și reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutații sensibile.

Legarea migalastatului stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic și ușurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatului restabilește activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 și a substraturilor asociate.

Migalastat este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 12 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

Mutațiile genei GLA sensibile și non-sensibile la tratamentul cu Migalastat sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutațiile genei GLA sunt disponibile și furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.migalastatamenabilitytable.com.

Modificările menționate privind nucleotidele reprezintă modificări potențiale ale secvenței ADN, care determină mutația la nivelul aminoacizilor. Mutația la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenței proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilității la tratament:

- Dacă o dublă mutație este prezentă în același cromozom (la bărbați și femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutație este înscrisă ca mențiune separată;
- Dacă o dublă mutație este prezentă în doi cromozomi diferiți (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutațiile individuale este sensibilă.

III. Obiectivele terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

- **ameliorarea simptomatologiei și**
- **prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.**
- **Rezultatele terapiei cu migalastat privind funcția renală:**
În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituție enzimatică), funcția renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastat. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE și în faza de extensie deschisă: **Funcția renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu migalastat.**
- **Rezultatele privind funcția cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS):**
După 18 luni de tratament cu Migalastat, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.
- Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE și în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentrațiilor plasmatice de lyso-Gb3 și ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale renale la pacienții cu mutații sensibile.
- Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastat au fost observate reduceri calitative ale concentrațiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: **podocite, celule mezangiale și, respectiv, celule endoteliale glomerulare.**
- Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace și cerebrovasculare sau deces, a evidențiat o frecvență a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastat de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.
- Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastat a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul inițial la luna 6, în ceea ce privește diareea, precum și cu ameliorări în ceea ce privește refluxul la pacienții care prezentau simptome la momentul inițial.
- Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastat la pacienții trecuți de la tratament anterior cu TSE. La pacienții netratați anterior cu TSE

(FACETS), Migalastat a produs îmbunătățiri semnificative în domeniile vitalității și sănătății generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

IV. Stabilirea schemei de tratament cu migalastat la pacienții cu boală Fabry

Doze migalastat: schema de dozare recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 12 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeași oră.

Doză omisă de migalastat nu trebuie luată în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de migalastat numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea migalastat în următoarea zi și la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.

Mod de administrare migalastat: expunerea scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente **cu cel puțin 2 ore înainte și 2 ore după administrarea** migalastat, pentru a exista un repaus alimentar de minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, migalastat trebuie luat o dată la două zile, la aceeași oră. Capsulele trebuie înghițite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

Durata tratamentului cu migalastat: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

V. Criterii de excludere din tratamentul cu migalastat (anexa 1, anexa 2)

- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale, a parametrilor ecocardiografici și a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienții care au început tratamentul cu migalastat sau care au fost trecuți la acest tratament.
- În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu migalastat.
- Reacții adverse severe la medicament

Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
- pacienți cu mutații non-sensibile.
- femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.
- pacienții cu boală Fabry care prezintă o rată de filtrare glomerulară estimată mai mică de 30 ml/min/1,73 m².
- adolescenți cu vârsta ≥ 12 ani - <18 ani și greutate < 45 kg*

* criteriu de temporizare a inițierii tratamentului, până la atingerea greutății de 45 kg

VI. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boala Fabry la inițierea și pe parcursul terapiei cu migalastat

Evaluare	Obiective, criteriile și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	inițial inițial inițial inițial, la fiecare 6 luni*) inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Proteinurie/24 ore sau raport proteinurie/creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Cardiovasculară	Tensiunea arterială	Inițial, la fiecare 6 luni*)

	ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*)
	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații/intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 6 luni*)
Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/frig Durere cronică/acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*) Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24 - 36 luni*)
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24 - 36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar "Inventar sumar al durerii"	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
	Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni*)
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

*) Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații/evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boală Fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTAT se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul VI, dar cu periodicitate anuală.

VII. Măsurile terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale bolii Fabry

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocați ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparestezii	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provoacă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin;

	Profilaxia accidentelor vasculocerebrale	Aspirină 80 mg/zi la bărbați > 30 ani și femei > 35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor.
	Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Aport adecvat de vit. B12, 6, C, folat. Ex. psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie și pediatrie.

Anexa Nr. 1

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry

- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din

Număr dosar/

Pacient

Nume Prenume

Data nașterii CNP

Adresa

Telefon

Casa de Asigurări de Sănătate

Medic curant

Nume Prenume CNP

Parafa și semnătura

Specialitatea

Unitatea sanitară

1. Solicitare:

Inițială:

Da Nu

În continuare:

Da Nu

Doza de Migalastatul recomandată

2. Date clinice

Talia (cm)

Greutatea (Kg)

Data debutului clinic

Data confirmării diagnosticului

Metoda de diagnostic utilizată:

- determinarea activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare - valori/(valori de referință ale laboratorului

Se anexează în copie buletinul de analiză)

- Analiza ADN: mutația identificată

Se anexează în copie buletinul de analiză)

3. Evaluarea renală

Data

Creatinina serică

Uree serică

Proteinurie

Creatininurie

Clearance creatininic

Dializă

Da Nu

Transplant renal

Da Nu

4. Evaluarea cardiovasculară

Data

Tensiunea arterială

Cardiomiopatie hipertrofică	Da	Nu
Aritmii	Da	Nu
Angor	Da	Nu
Infarct miocardic	Da	Nu
Insuficiență cardiacă congestivă	Da	Nu
Electrocardiogramă	Da	Nu
Ecocardiografie	Da	Nu
Investigații/intervenții cardiace semnificative	Da	Nu
5. Evaluarea neurologică		
Data		
Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)		
Toleranța la căldură/frig		
Durere cronică/acută		
Tratament antialgic		
Depresie	Da	Nu
Accident vascular cerebral	Da	Nu
Atac ischemic cerebral tranzitor	Da	Nu
Examinare imagistică cerebrală	Da	Nu
6. Evaluare ORL		
Data		
Hipoacuzie/Surditate	Da	Nu
Acufene	Da	Nu
Vertij	Da	Nu
Audiograma	Da	Nu
7. Evaluare gastroenterologică		
Data		
Dureri abdominale	Da	Nu
Diaree	Da	Nu
8. Evaluare dermatologică		
Data		
Angiokeratoame (prezență, evoluție)		
9. Evaluare respiratorie		
Data		
Tuse	Da	Nu
Sindrom de obstrucție bronșică	Da	Nu
Spirometrie	Da	Nu
10. Evaluare oftalmologiei		
Data		
Acuitate vizuală	Da	Nu
Oftalmoscopie	Da	Nu
Ex. biomicroscopic	Da	Nu
11. Durere/calitatea vieții (chestionare)		
Data completării		
Chestionar "Inventar sumar al durerii"		
Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)		
Chestionar PedsQL (copii)		
12. Efecte adverse ale terapiei cu Migalastatul (până la data actualei evaluări)		
13. Alte afecțiuni (în afară de boala Fabry)		
.....		
14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția bolii la pacientul respectiv		
.....		
.....		
.....		
15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:		
Migalastatul		
Doza recomandată: 1 cps (123 mg) migalastat o dată la 2 zile, la aceeași oră, conform Indicațiilor terapiei cu migalastat în boala Fabry (punct 3) și anexa 1.		
Perioada de tratament recomandată: în funcție de reevaluarea de la fiecare 6 luni, posibil toată viața.		
Nr. total de ambalaje blister a 14 cps pentru 28 zile Migalastat a 123 mg 7 pentru perioada recomandată.		
16. Alte observații referitoare la tratament		
.....		
.....		
.....		

Semnătura și parafa medicului curant

Anexa Nr. 2**CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT ADULT**

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

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeași oră, pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,
Semnătura,

Nume prenume medic curant,
Semnătura,

Data

CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT ADOLESCENT (12-18 ani)

Subsemnatul

Adolescentul:

CNP adolescent:

Subsemnații

CNP:

CNP:

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Cu domiciliul în, telefon în calitate de reprezentant legal al adolescentului

diagnosticat cu sunt de acord să urmeze tratamentul cu suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de, am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării pe cale orală tratamentului cu Migalastatul o dată la două zile, la aceeași oră, pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament.

Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume (părinți sau aparținători)

Semnătura,

Nume prenume adolescent(in vârsta de 12-18 ani)

(facultativ)

Nume prenume medic curant,

Semnătura,

Data

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 75 cod (C09DX04): DCI SACUBITRILUM/VALSARTANUM

I. Indicații

Tratamentul pacienților adulți cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică cu fracție de ejeție redusă.

II. Criterii de includere

a) În caz de inițiere a terapiei în ambulator (îndeplinirea criteriilor de mai jos cumulativ):

- 1) pacienți simptomatici, cu simptome de insuficiență cardiacă, cu fracție de ejeție redusă, clasele NYHA II, III sau IV:
 - 1.1) în ciuda tratamentului optim cu inhibitori ai enzimei de conversie (IECA) sau blocanți de receptor ai angiotensinei (BRA)
sau
 - 1.2) cărora nu li se administrează în prezent IECA sau BRA
- 2) Frație de ejeție $\leq 40\%$ (documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac);

b) În caz de inițiere a terapiei la pacienții spitalizați:

Pacienți spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută sau insuficiență cardiacă cronică agravată, stabilizați hemodinamic, cu îndeplinirea criteriului: fracție de ejeție $\leq 40\%$.

c) Pentru continuarea terapiei la pacienți aflați pe tratament cronic cu Sacubitrilum/Valsartanum, inițiați în afara sistemului de asigurări sociale de sănătate:

Document medical care să ateste că pacientul este de cel puțin 1 lună pe tratament cu Sacubitrilum/Valsartanum, la inițiere fiind respectate criteriile prevăzute la pct a) sau b), după caz.

III. Criterii de excludere/întrerupere sau oprire a tratamentului

- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie inițiat la pacienții cu valori plasmaticice ale potasiului de $>5,4$ mmol/l sau cu valori ale TA sistolice sub 100 mm Hg.
- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie administrat concomitent cu un IECA sau un BRA. Din cauza riscului posibil de apariție a angioedemului la administrarea concomitentă cu un IECA, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie inițiat timp de cel puțin 36 ore de la întreruperea administrării tratamentului cu IECA.
- Dacă pacienții prezintă probleme de tolerabilitate (tensiune arterială sistolică ≤ 95 mmHg, hipotensiune arterială simptomatică, hiperpotasemie, disfuncție renală), se recomandă reducerea dozei dacă nu s-a început cu doza minimă, ajustarea dozelor din medicamentele administrate concomitent, reducerea temporară a dozei sau întreruperea definitivă a administrării.
- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu trebuie inițiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ciroză biliară și coleastăză (Child-Pugh clasa C), la pacienții cu angiedem ereditar sau idiopatic
- Tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum nu se inițiază la pacientele însărcinate (nu este recomandată administrarea în primul trimestru de sarcină și este contraindicată în trimestrele al doilea și al treilea de sarcină)

IV. Administrare

Inițiere: Doza inițială recomandată este de 49/51 mg b.i.d. (un comprimat de 49/51 mg de două ori pe zi). Poate fi avută în vedere o doză inițială de 24/26 mg de două ori pe zi în funcție de decizia medicului prescriptor, sau în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului (RCP). Sacubitrilum/Valsartanum se poate iniția în următoarele condiții, îndeplinite cumulativ:

- pacienți cu tensiune arterială sistolică ≥ 100 mmHg;
- pacienți cărora nu li se administrează concomitent un IECA sau BRA.

Continuare: Doza inițială se dublează la 2-4 săptămâni până la atingerea dozei țintă de menținere de 97/103 mg b.i.d. (un comprimat de 97/103 mg de două ori pe zi).

Durata tratamentului: tratament cronic. Prescrierea de către medicii specialiști sau medicii de familie se poate face pentru maxim 28 de zile; în cazul în care monitorizarea tratamentului indică necesitatea măririi/reducerii temporare a dozei, se poate revizui prescrierea pe perioade de timp fracționate, în funcție de evoluția clinică a pacientului. Pentru menținerea beneficiilor clinice, tratamentul cu Sacubitrilum/Valsartanum trebuie continuat pentru pacienții a căror fracție de ejeecție se ameliorează în urma tratamentului (inclusiv dacă fracția de ejeecție este peste 40%, sub tratament).

Administrarea la pacienții cu insuficiență renală:

- la pacienții cu insuficiență renală moderată (rată de filtrare glomerulară estimată [eGFR] 60-90 ml/min/1,73 m²) nu este necesară ajustarea dozei;
- la pacienții cu insuficiență renală moderată (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) trebuie avută în vedere o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi;
- la pacienții cu insuficiență renală severă (eGFR <30 ml/min/1,73 m²) se recomandă precauții și o doză inițială de 24 mg/26 mg x 2/zi, conform RCP.

V. Monitorizarea tratamentului

La inițierea tratamentului sau în timpul creșterii dozei trebuie monitorizată regulat tensiunea arterială. Dacă apare hipotensiune arterială simptomatică sau tensiunea scade sub 95 mmHg, se recomandă scăderea temporară a dozei sau întreruperea administrării de Sacubitrilum/Valsartanum.

Pe parcursul tratamentului este recomandată monitorizarea tensiunii arteriale și a valorilor serice ale potasiului și creatininei.

Monitorizarea valorilor potasiului plasmatic este recomandată mai ales la pacienții care prezintă factori de risc pentru aceasta, cum sunt insuficiență renală, diabet zaharat sau hipoaldosteronism, cei care au un regim alimentar cu conținut ridicat de potasiu sau cărora li se administrează antagoniști de mineralocorticoizi. Dacă pacienții prezintă hiperpotasemie semnificativă din punct de vedere clinic, sau valorile plasmatiche ale potasiului sunt $>5,4$ mmol/l se recomandă ajustarea medicației administrate concomitent, scăderea temporară a dozelor sau întreruperea administrării.

VI. Prescriptori: medici specialiști cardiologi; medici specialiști de medicină internă; tratamentul poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.”

5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 98 cod (H01CB05): DCI PASIREOTIDUM

I. Indicație:

Tratamentul pacienților adulți cu boala Cushing pentru care o intervenție chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică, sau la care intervenția chirurgicală a eșuat

Boala Cushing este o afecțiune rară, caracterizată prin hipercortizolism cronic, datorat unui adenom hipofizar corticotrop hipersecretant de ACTH (hormon adrenocorticotrop). Boala Cushing se asociază cu o scădere importantă a calității vieții pacienților, cu o morbiditate crescută (obezitate centrală, boală cardiovasculară și hipertensiune arterială, dislipidemie, rezistență la insulină, diabet zaharat, osteoporoză și risc crescut de fracturi osteoporotice etc.), precum și cu o mortalitate de patru ori mai mare comparativ cu populația normală.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 252 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere în tratamentul cu Pasireotid:

Pacienți adulți (≥18 ani) cu boala Cushing activă, în oricare din următoarele situații:

- Persistența sau recidiva bolii după intervenția chirurgicală (hipofizectomie);
- Intervenția chirurgicală nu constituie o opțiune terapeutică.

a. Boala Cushing activă este documentată prin:

- Pacient cu cel puțin unul din semnele clinice de sindrom Cushing: redistribuție centripetă a țesutului adipos, facies pletoric, vergeturi violacee, fragilitate vasculară, hipertensiune arterială, hipogonadism, hirsutism la femei, depresie, miopatie proximală, osteoporoză și risc de fracturi de fragilitate
- lipsa supresiei cortizolului seric $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ sau 50 nmol/l după testul de supresie la dexametazonă 1mg overnight sau 2mg x2 zile
- două valori crescute ale cortizolului liber urinar - urina/24h
- pierderea bioritmului cortizolului: valori crescute ale cortizolului salivar sau plasmatic la ora 23:00
- Valori ale ACTH-ului plasmatic, recoltat matinal, ora 8 - 9 a.m.-nesupresat
- La pacienții care au fost supuși hipofizectomiei, examen histopatologic va fi atasat, eventual imunohistochimie pozitivă pentru ACTH, dacă este disponibilă.
- În cazul în care este relevant, se pot efectua înainte de inițierea terapiei cu Pasireotidum și examene imagistice: RMN sau CT hipofizar.

Confirmarea diagnosticului pozitiv se recomandă a fi făcută de către endocrinolog, într-un centru universitar de endocrinologie specializat.

b. Înaintea inițierii terapiei cu pasireotid se recomandă efectuarea următoarelor investigații suplimentare (care vor fi utile în monitorizarea evoluției pacientului în tratament cu Pasireotidum):

- Evaluarea status-ului glicemic: glicemia a jeun și hemoglobina glicozilată (HbA1c);
- Enzimele hepatice: TGO, TGP;
- Ecografia de colecist;
- Consultul cardiologic și EKG;
- Evaluarea funcției adenohipofizare (TSH/T4 liber, GH/IGF1), în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

III. Contraindicații pentru includere în tratamentul cu Pasireotidum:

- Pacienți cu boala Cushing care au indicație de intervenție chirurgicală;
- Pacienți cu insuficiență hepatică severă;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Posologie/Recomandări privind administrarea de Pasireotidum

- Doza inițială recomandată de Pasireotidum este de 0,6 mg, administrată prin injecție subcutanată, de două ori pe zi sau Pasireotid LAR, 10 mg administrat im/28 zile .
- Pasireotidum va fi administrat subcutanat prin autoinjectare. Pacienții trebuie să primească instrucțiuni de la medic sau de la personalul medical avizat privind modul de injectare subcutanată a Pasireotidum. Pasireotid LAR se administrează intramuscular profund la 28 zile.
- Nu sunt disponibile date clinice privind trecerea de la formula de pasireotidă subcutanată la cea intramusculară. Dacă este necesară o astfel de trecere, se utilizează doza inițială recomandată, cu monitorizarea reacției de răspuns și a tolerabilității.
- Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile;
- Rezolvarea reacțiilor adverse suspectate în orice moment în timpul tratamentului poate necesita o reducere temporară a dozei de Pasireotidum. Se recomandă reducerea treptată a dozei cu câte 0,3 mg, în administrarea sc, de două ori pe zi, iar în cazul administrării im, cu 10 mg/28 zile

V. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Pasireotidum

1. La două luni de la începerea administrării tratamentului cu Pasireotidum, pacienții trebuie evaluați pentru a se identifica beneficiul terapeutic, prin:

- Examen clinic;
- Măsurarea **cortizolului urinar liber/plasmatic**. Pacienții care prezintă o reducere semnificativă a concentrațiilor de cortizol liber urinar/plasmatic trebuie să continue administrarea de Pasireotidum atâta timp cât se menține beneficiul terapeutic.
- La pacienții tratați cu Pasireotid sc, poate fi avută în vedere o creștere a dozei până la 0,9 mg, sc de două ori pe zi, în funcție de răspunsul la tratament, atâta timp cât doza de 0,6 mg a fost bine tolerată de pacient.
- La pacienții tratați cu Pasireotid LAR, doza poate fi crescută până la maxim 40 mg/28 zile im în funcție de răspuns și tolerabilitate.
- Pacienții care nu au răspuns la administrarea Pasireotidum, după două luni de tratament, trebuie avuți în vedere pentru întreruperea tratamentului.

2. Ulterior răspunsul terapeutic se va evalua la fiecare 3-6 luni de tratament, prin:

- Examen clinic;
- Determinarea cortizolului liber urinar/plasmatic;
- Dozarea ACTH;
- Examine imagistice numai dacă sunt considerate relevante (RMN sau CT).

VI. Monitorizarea posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Pasireotidum:

1. Monitorizarea metabolismului glucozei:

- Monitorizarea glicemiei à jeun și a hemoglobinei A1c în timpul tratamentului trebuie să respecte reguli stricte. La pacienții cu diabet zaharat necontrolat, terapia antidiabetică trebuie inițiată înaintea începerii tratamentului cu Pasireotid.

Determinarea glicemiei trebuie să fie efectuată în fiecare săptămână în primele două până la trei luni de tratament cu Pasireotidum și ulterior, periodic, după cum se impune în funcție de evoluția individuală a pacienților. Suplimentar, trebuie efectuată monitorizarea glicemiei à jeun la 4 săptămâni și a HbA1c la 3 luni de la oprirea tratamentului cu Pasireotid.

- Dacă apare hiperglicemie la un pacient tratat cu Pasireotidum, se recomandă inițierea sau ajustarea tratamentului antidiabetic. **Dacă hiperglicemia necontrolată persistă în ciuda terapiei antidiabetice adecvate, doza de Pasireotidum trebuie redusă sau tratamentul cu Pasireotidum trebuie întrerupt.**

2. Monitorizarea funcției cardiace pentru riscul de bradicardie și a alungirii intervalului QT:

- Pacienții cu afecțiuni cardiace și/sau factori de risc pentru bradicardie trebuie atent monitorizați;
- Repetarea periodică a EKG în timpul tratamentului cu Pasireotidum la pacienții cu risc de dezvoltare a alungirii intervalului QT (insuficiența cardiacă congestivă, angina instabilă, terapie anti-aritmică, hipokaliemie, hipomagneziemie etc.).

3. Evaluarea funcției hepatice: transaminaze (ALT, AST), bilirubina, fosfataza alcalină

- Testele hepatice trebuie efectuate după primele 2 săptămâni de tratament, apoi lunar pentru 3 luni și apoi la 6 luni. Creșteri importante ale ALT (3 - 5 ori peste limita superioară a normalului) impun repetarea testelor săptămânal sau chiar la 48 de ore, și în cazul confirmării creșterii acestora se impune oprirea tratamentului cu Pasireotidum pentru elucidarea cauzei afectării hepatice.

4. Riscul de litiază biliară: ecografia de colecist trebuie repetată la 6 - 12 luni în timpul tratamentului.

5. Monitorizarea funcției adenohipofizare: se efectuează periodic în timpul tratamentului atunci când evoluția clinică o impune, în special în cazul pacienților cu boala Cushing care au fost supuși chirurgiei transsfenoidale și/sau iradierii hipofizare.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia bolii sau pierderea răspunsului terapeutic conform criteriilor de monitorizare a eficacității;
- Reacții adverse severe (ex. Hiperglicemie necontrolată în ciuda tuturor măsurilor terapeutice recomandate);
- Lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare a evoluției sub tratament;
- Lipsa de răspuns după două luni de tratament.

VIII. Prescriptori: Medicii din specialitatea endocrinologie.”

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

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

A. Indicații: boli neurologice degenerative/inflamator-imune

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

1. Criterii de includere în tratament:

- pacienți cu neuropatii imunologice cronice (polineuropatii inflamatorii cronice demielinizante, neuropatia motorie multifocală, neuropatiile paraproteinemice, paraneoplazice, vasculitice) – tratament de consolidare a remisiunii
- pacienți cu miopatii inflamatorii cronice (polimiozita, dermatomiozita) la pacienții cu efecte adverse sau fără beneficiu din partea terapiei cu corticosteroizi – tratament de consolidare a remisiunii
- pacienți cu miastenia gravis rapid progresivă, pentru echilibrare înainte de timectomie
- pacienți cu afecțiuni paraneoplazice ale sistemului nervos central și al encefalitei Rasmussen

2. Tratament:

- Doza: 1 – 2 g/kg corp/cură
- Durata curei: 2 – 5 zile
- Repetiția curelor la 4 – 6 săptămâni

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

1. Criterii de includere în tratament:

- pacienți cu poliradiculonevrita acută Guillain Barre
- pacienți cu decompensări acute ale neuropatiilor cronice demielinizante autoimune
- tratamentul acut al crizei miastenice

2. Tratament:

- Doza: 2 g/kg corp/cură
- Durata curei: 5 zile

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

B: Indicații: Imunodeficiențele primare

I. Criterii de includere

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

1. Imunodeficiențe cu afectarea producerii de anticorpi; exemple:
 - Agamaglobulinemie
 - Imunodeficiență comună variabilă
 - Sindroame hiper IgM
 - Deficit de subclase de IgG* care nu răspunde la antibioterapia profilactică
 - Deficiențe simptomatice de anticorpi specifici** care nu răspund la vaccinarea cu vaccin anti-pneumococic **polizaharidic** și nici la antibioterapia profilactică

- Hipogamaglobulinemie tranzitorie simptomatică a miciei copilării***
- 2. Imunodeficiențe combinate severe
- 3. Imunodeficiențe combinate
- 4. Imunodeficiențe sindromatice (de exemplu ataxie-telangiectazie, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul DiGeorge, **sindrom Kabuki cu imunodeficienta**)
- 5. Alte imunodeficiențe primare (**de exemplu sindrom Griscelli**)

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

** Necesită vârsta de peste 2 ani și documentarea prin dubla dozare a **anticorpilor IgG antipneumococici** - inițial **înainte de vaccinare** și la 2 luni după o doză de vaccin anti-pneumococic **polizaharidic**, la ambele fiind necesară evidențierea de titruri neprotective (**titrul protectiv este definit printr-o valoare de ≥ 1.3 mcg/ml sau prin creșterea titrului global de anticorpi IgG anti-pneumococici de cel puțin două ori postvaccinare; se interpretează în contextul istoricului vaccinal**).

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

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

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

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

III. Tratament:

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

Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă (IgG) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

Hipersensibilitate la imunoglobulinele umane, în special în cazurile foarte rare de deficiență de IgA, când pacientul are anticorpi anti IgA.

Hipersensibilitate sistemică cunoscută la hialuronidază sau la hialuronidază umană recombinantă.

IV. Precauții. Atenționari

Imunoglobulina de uz intravenos se va administra doar în spital.

Pacientul trebuie să fie bine hidratat.

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

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

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

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

V. Schimbarea terapiei

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

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

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

- nivelul IgG înainte de următoarea administrare (trough level) trebuie să fie de minim 500 mg/dl pentru deficitul pur de anticorpi și minim 800 mg/dl pentru deficitul combinat sau la pacienții cu bronșiectazie; uneori, poate fi necesar chiar și un nivel mai mare, de exemplu la copiii cu IDP și complicații ale acestora;
- doza folosită trebuie să asigure protecție față de infecțiile severe (otite medii, pneumonii cu condensare, enterocolite invazive, meningite, septicemii, abcese) și nu față de orice infecție;

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

VII. Întreruperea tratamentului

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

VIII. Prescriptori: medicii din unitatile sanitare prin care se deruleaza PNS boli rare - tratamentul sindromului de imunodeficienta primara.”

- 7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 113 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 113 cod (J05AP56): DCI SOFOSBUVIRUM + VELPATASVIRUM + VOXILAPREVIRUM

1. Indicație

Pacienți adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC) cu fibroză F0-F3 + pacienți adulți cu ciroză compensată - Child – Pugh A, tratați anterior cu agenți antivirali cu acțiune directă DAA (oricare din moleculele (OMBITASVIR + PARITAPREVIR + RITONAVIR) + DASABUVIR, LEDIPASVIR + SOFOSBUVIR, ELBASVIR + GRAZOPREVIR) și fără răspuns terapeutic.

2. Criterii de includere

Pacienți adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), fără răspuns la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior (tratament corect și complet confirmat de către medicul gastroenterolog/infecționist care a monitorizat terapia anterioară) cu o viremie VHC pozitivă (peste limita de detecție) (a se vedea criteriile de evaluare preterapeutică).

Comentarii:

1. Pacienții cu hepatocarcinom pot primi tratament cu condiția ca hepatocarcinomul să fi fost tratat, iar investigațiile imagistice efectuate la cel puțin 24 săptămâni să arate lipsa recurenței bolii. Medicul curant va analiza beneficiile comparativ cu riscurile în decizia sa privind inițierea tratamentului antiviral având în vedere rata mare de recidivă a bolii neoplazice și evoluția nefavorabilă.
2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice tratați curativ, cu rata de recidivă redusă necesită și consultul și acordul medicului curant (hematolog, oncolog).
3. Pacienții cu co-infecție B - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocolului LB01B CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
4. Pentru coinfecția VHC+HIV, tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV.
5. Tratamentul și monitorizarea infecției VHC la pacienții post-transplant hepatic sau post-transplant de organe solide se va efectua în Centrul de transplant unde s-a efectuat transplantul/ Centrul de transplant care a luat în evidență pacientul (pentru pacienții care au efectuat transplantul în afara României) în colaborare cu medicul specialist gastroenterolog/infecționist din centru, deoarece este necesară asigurarea în permanență a imunosupresiei și ajustarea dozelor de imunosupresoare.

Eficacitatea și siguranța nu au fost evaluate la pacienții post transplant hepatic. În consecință utilizarea medicamentului la această categorie se face numai după corecta evaluare a riscurilor și beneficiilor , iar medicul prescriptor și pacientul își asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.

3. Evaluarea pre-terapeutică

- Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . Dacă viremia este mai veche de 6 luni față de momentul evaluării în vederea includerii în tratament, se recomandă repetarea viremiei VHC.
- Transaminazele serice (ALT, AST)
- Hemograma

- Albumina serică
- Bilirubina totală
- TP (INR) pentru fibroza F4 se calculează scorul Child-Pugh care trebuie să fie ≤ 6
- Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
- Creatinina serică și clearance la creatinină
- Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)
- Test de sarcină (pentru femeile de vârstă fertilă)
- Ag HBs, Ac anti-HBc, iar în cazul în care cel puțin unul din acești parametri este pozitiv se efectuează viremia VHB
- Ac anti citomegalovirus IGM - la pacienții cu transplant
- Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
- Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).

4. Criterii de excludere/contraindicații

- Pacienții adulți cu infecție cronică cu virusul hepatitic C (VHC), care au avut răspuns viral sustinut (RVS) la oricare din tratamentele antivirale DAA efectuate anterior și cu o viremie VHC recentă (în ultimele 6 luni), pozitivă (peste limita de detecție)
- Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, având scorul Child-Pugh > 6 puncte
- Cancerele hepatice tratate prin rezecție, ablație, TACE la mai puțin de 6 luni de la procedură sau dacă sunt semne (CT/IRM) de activitate/recidivă post procedură.
- Afecțiuni maligne extrahepatice care nu beneficiază de tratament cu potențial curativ
- Pacienți cu insuficiență renală cronică severă (e GFR < 30ml/min/1,73 m²) sau pacienți cu insuficiență renală cronică în stadiul terminal care necesită hemodializă.
În RCP-ul produsului este specificat faptul că „nu există suficiente date legate de tratamentul pacienților cu insuficiență renală în stadiul terminal și nu a fost studiat la pacienții cu dializă cronică. Medicamentul poate fi utilizat la acești pacienți în absența altor opțiuni terapeutice”. Deci această contraindicație poate fi considerată o contraindicație relativă. Medicul prescriptor și pacientul își asumă personal responsabilitatea administrării terapiei.
- Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: Toate interacțiunile medicamentoase trebuie corect documentate prin accesarea site-ului hep-drug-interactions.com, RCP-ul produsului și listarea graficului de interacțiuni posibile.

5. Tratament - posologie:

Combinatii (SOFOSBUVIR 400 mg +VELPATASVIR 100 mg +VOXILAPREVIR 100 mg) - 1cp/zi

Durata tratamentului:

- 12 săptămâni

Monitorizarea tratamentului

- La terminarea tratamentului:
 - Transaminazele serice, Hemograma, albumina, INR.
- La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului:
 - Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ac anti HBc pozitiv, AgHBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, se va repeta Ag HBs și ADN VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

6. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

7. Prescriptori

Medicii din specialitatea gastroenterologie și medici din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Bacău, București, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș și CASAOPSNAJ.”

8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 132 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

A. Forma farmaceutică cu administrare subcutană

I. Indicație:

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

II. Criterii de includere:

1. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20 - 30% blaști și linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.
2. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu > 30% blaști medulari conform clasificării OMS.
3. Tratamentul pacienților adulți cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10 - 29% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.
4. Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

III. Criterii de excludere de la tratament:

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

IV. Tratament:

1. Dozare și mod de administrare:

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

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

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

2. Durata tratamentului:

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

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

3. Monitorizarea tratamentului:

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

4. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

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

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

V. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

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

VI. Prescriptori

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

B. Forma farmaceutică cu administrare orală

I. Indicația terapeutică

Indicat ca tratament de întreținere la pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

II. Criterii de includere în tratament

Pacienții adulți cu leucemie mieloidă acută (LMA), care au obținut remisiune completă sau remisiune completă cu recuperare incompletă a celulelor sanguine (RCi) în urma terapiei de inducție cu sau fără tratament de consolidare, și care sunt neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) sau care nu intenționează să îl efectueze.

III. Criterii de excludere. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Sarcina

Alăptarea

IV. Tratament

Tratamentul cu Azacitidina trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor chimioterapice.

1. Doze

Doza recomandată este de 300 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi pe o perioadă de 14 zile de tratament urmată de o perioadă fără tratament de 14 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Prelungirea schemei de dozare de la 14 la 21 zile de cicluri repetate de 28 zile trebuie luată în considerare **în cazul recidivei LMA** unde procentul de blaști atinge 5% până la 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă.

Modificarea dozelor se recomandă în caz de reacții adverse:

- Pentru **Neutropenie de gradul 4, Neutropenie febrila de gradul 3, Trombocitopenie de gradul 4 sau trombocitopenie de gradul 3 cu hemoragie**,
 - La prima apariție se recomandă întreruperea tratamentului până ce neutrofilele, respectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, când se reia ciclul de tratament la aceeași doză.
 - La apariția în cadrul a 2 cicluri consecutive se recomandă întreruperea tratamentului până ce neutrofilele, respectiv trombocitele, revin la cel mult Gradul 2, când se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.
 - Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,
 - Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.
- Pentru **reacțiile adverse Gradul 3 și peste cu greață, vărsături sau diaree, sau alte evenimente nonhematologice de Gradul 3 sau mai mare:**
 - La prima apariție se recomandă întreruperea tratamentului până ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, când se reia ciclul de tratament la aceeași doză.
 - În cazul reapariției toxicității se recomandă întreruperea tratamentului până ce toxicitatea se remite la cel mult Gradul 1, când se reia ciclul de tratament cu doza de 200 mg.
 - Dacă pacientul continuă să manifeste semne de toxicitate după reducerea dozei, se reduce durata tratamentului cu 7 zile,
 - Dacă toxicitatea persistă sau reapare după reducerea dozei și a schemei de tratament, se întrerupe tratamentul.

Doze omise sau întârziate

Dacă se omite o doză de Azacitidina sau aceasta nu este luată la ora obișnuită, doza trebuie luată cât mai curând posibil în aceeași zi. Următoarea doză programată trebuie luată apoi la ora obișnuită în ziua următoare. Nu trebuie luate două doze în aceeași zi.

Dacă apar vărsăturile după administrarea unei doze, nu trebuie luată o doză suplimentară în aceeași zi.

Se revine apoi la ora obișnuită de administrare a dozei în ziua următoare.

2. Mod de administrare

Azacitidina comprimate se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, înghițite întregi, aproximativ aceeași oră în fiecare zi.

În timpul primelor 2 cicluri de tratament pacienților trebuie să li se administreze un tratament antiemetic cu 30 minute înaintea fiecărei doze. Tratamentul profilactic antiemetic poate fi omis după 2 cicluri, dacă nu au apărut greața sau vărsăturile.

Tratamentul trebuie continuat până când procentul de blaști atinge cel mult 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă sau până la apariția toxicității inacceptabile.

3. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Azacitidina pentru administrare orală **nu trebuie utilizată în mod interschimbabil cu azacitidina injectabilă** din cauza diferențelor de expunere, dozare și a schemei de tratament.

Azacitidina poate fi administrată **pacienților cu insuficiență renală** ușoară, moderată sau severă fără ajustarea dozei inițiale.

Nu se recomandă ajustări ale dozei la pacienții cu **vârsta peste 65 ani** sau la **pacienții cu insuficiență hepatică ușoară** (bilirubină totală (BT) \leq limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartat aminotransferază (AST) $>$ LSVN sau BT 1 până la 1,5 x LSVN și orice valoare a AST). Pacienții cu insuficiență hepatică moderată (BT $>$ 1,5 până la 3 x LSVN) și severă (BT $>$ 3 \times LSVN) trebuie monitorizați mai frecvent pentru observarea reacțiilor adverse, fiind necesare ajustări corespunzătoare ale dozei.

Se recomandă precauție și monitorizare în cazul administrării concomitente cu **alte medicamente antineoplazice**, deoarece nu se pot exclude efecte farmacodinamice antagoniste, aditive sau sinergice.

Comprimatele 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.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni după tratament. Bărbații trebuie sfătuiți să evite conceperea unui copil în timpul tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 3 luni după tratament.

În studiile clinice, cele mai frecvente **reacții adverse** au fost în ordinea frecvenței: greața, vărsăturile, diareea, neutropenia, fatigabilitatea/astenia, constipația, trombocitopenia, durerile abdominale, infecțiile tractului respirator, artralgia, scăderea apetitului alimentar, neutropenia febrilă, durerile lombare, leucopenia, durerea la nivelul extremităților și pneumonia.

Reacțiile adverse grave cele mai frecvente au fost neutropenia febrilă (6,8%) și pneumonia (5,1%).

Reacțiile adverse cele mai frecvente care au necesitat încetarea definitivă a tratamentului au fost greața (2,1%), diareea (1,7%) și vărsăturile (1,3%).

Reacțiile adverse care au necesitat întreruperea administrării dozei au inclus neutropenie (19,9%), trombocitopenie (8,5%), greață (5,5%), diaree (4,2%), vărsături (3,8%), pneumonie (3,4%)¹, leucopenie (2,5%), neutropenie febrilă (2,1%) și dureri abdominale (2,1%)⁴.

Reacțiile adverse care au necesitat reducerea dozei au inclus neutropenie (5,5%), diaree (3,4%), trombocitopenie (1,7%) și greață (1,7%).

4. Monitorizarea tratamentului

Hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea inițierii tratamentului.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei complete o dată la două săptămâni în primele 2 cicluri (56 zile), o dată la două săptămâni în următoarele 2 cicluri după ajustarea dozei și ulterior în fiecare lună, înaintea începerii următoarelor cicluri de tratament.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului

Tratamentul cu Azacitinina forma orală trebuie întrerupt dacă procentul de blaști depășește 15% în sângele periferic sau în măduva osoasă, sau dacă medicul consideră că este necesar. Întreruperea, reducerea sau încetarea tratamentului poate fi necesară pentru abordarea terapeutică a toxicității hematologice, gastro-intestinale.

VI. Prescriptori

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

9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 147 cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

1. MELANOMUL MALIGN

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

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

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

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

II. Criterii de includere

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:

A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

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

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
- Status de performanță ECOG 0-1
- Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreținere) la inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele și pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvantă:

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

III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicații

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

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

*) Observație:

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

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

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicații):

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

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

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

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

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți:

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

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

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

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

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidență): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie

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

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

- Pneumonită mediate imun

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

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

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

- Colită mediată imun

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

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

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

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- Hepatită mediată imun

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

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

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

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

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

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

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

- Endocrinopatii mediate imun

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

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

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

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

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

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

- Erupții cutanate mediate imun

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

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

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

- Alte reacții adverse mediate imun

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

- Reacții legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
- Tratamentul cu intenție de adjuvantă se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.

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

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

VIII. Prescriptori

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

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

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

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

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

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

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

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

*) Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison

pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienți

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

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

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

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

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.

- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepatoprotectoare - pentru reacția hepatică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

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

- Pneumonită mediată imun.

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

- Colită mediată imun

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

- Hepatită mediată imun

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

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

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

- Endocrinopatii mediate imun

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

- Reacții adverse cutanate mediate imun.

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

- Alte reacții adverse mediate imun.

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

- Reacții legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

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

VIII. Prescriptori

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

3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

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

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

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

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

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

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

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

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

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

- Pneumonită mediată imun

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

- Colită mediată imun

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

- Hepatită mediată imun

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

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

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

- Endocrinopatii mediate imun

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

- Reacții adverse cutanate mediate imun

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

- Alte reacții adverse mediate imun

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

- Reacții legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

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

VIII. Prescriptori

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

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

I. INDICAȚII

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

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

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

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

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. TRATAMENT:

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

Doza recomandată:

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

Ajustări ale dozei:

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

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

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

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

Mod de administrare:

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

Durata tratamentului:

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

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
 - Examen clinic
 - Hemoleucograma
 - Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
 - Examene imagistice
- În timpul și după terminarea tratamentului:
 - Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
 - Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

VI. REACȚII ADVERSE:

a. Reacții adverse mediate imun:

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

- Pneumonită mediată imun.

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

- Colită mediată imun.

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

- Hepatită mediată imun.

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

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun.

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

- Endocrinopatii mediate imun.

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat și cetoacidoză diabetică.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond.

Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

- Erupții cutanate mediate imun.

Trebuie manifestată precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

• Alte reacții adverse mediate imun: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita și rabdomioliza).

b. Reacții legate de administrarea perfuziei.

- În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

- Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă și cu utilizarea de premedicație conform ghidurilor locale de profilaxie a reacțiilor legate de perfuzii.

VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienții clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.
- Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienților care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel așteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) și mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potențial crescut de apariție a complicațiilor legate de transplant.
- Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeii aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.
- La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.
- Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este fatigabilitatea, pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.
- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.
- Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun.

VIII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE

I. Indicații (face obiectul unui contract cost volum)

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

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

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap și gât), recurent/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

III. Criterii de excludere

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

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

- Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Pacienții cu carcinom nazofaringian – pot beneficia de nivolumab după eșecul chimioterapiei de linia 1 (pentru boală avansată), dacă medicul curant apreciază că beneficiile depășesc riscurile asociate cu o condiție care nu a fost evaluată în studiile clinice de înregistrare (au fost excluși la înrolarea în trial clinic pacienții cu carcinom nazofaringian)
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
- Insuficiența hepatică severă*)
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

*) Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, carcinom nazofaringian avansat cu progresie la chimioterapia efectuată ca linia 1 pentru boală metastazată sau recurentă după tratament definitiv multimodal, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absența după tratamentul specific, insuficiența hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienți

- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

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

- Pneumonită mediată imun

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

- Colită mediată imun

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

- Hepatită mediată imun

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

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

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

- Endocrinopatii mediate imun

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

- Reacții adverse cutanate mediate imun

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

- Alte reacții adverse mediate imun

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

- Reacții legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

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

VIII. Prescriptori

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

6. CANCER ESOFAGIAN SAU DE JONCTIUNE ESO-GASTRICĂ – tratament adjuvant pentru boala reziduala patologica după tratament neoadjuvant cu chimioradioterapie și intervenție chirurgicală

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta cel puțin 18 ani,
- Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al joncțiunii eso-gastrice sau esofagian
- Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenție chirurgicală radicală (rezeecție completă).
- **Stadiul II definit prin:**
 - IIA - T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0;
 - IIB - T1N3aM0, T2N2M0, T3N1M0 sau T4aN0M0.
 - **Stadiu III definit prin:**
 - IIIA - T2N3aM0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0 sau T4bN0M0
 - IIIB - T1N3bM0, T2N3bM0, T3N3aM0, T4aN3aM0, T4bN1M0 sau T4bN2M0
 - IIIC - T3N3bM0, T4aN3bM0, T4bN3aM0 sau T4bN3bM0
- **Categoriile T și N fiind definite astfel:**
 - T1 tumora limitată la mucoasa și submucoasa stomacului.
 - T1a tumora limitată la mucoasa gastrică
 - T1b tumora invadează submucoasa
 - T2 tumora invadează stratul muscular al stomacului
 - T3 tumora invadează seroasa stomacului
 - T4 tumora a depășit seroasa stomacului și este împărțită în T4a și T4b:
 - T4a tumora a depășit seroasa stomacului
 - T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.
 - N0 nu există ganglioni limfatici invadați.
 - N1 – 1-2 ganglioni limfatici regionali invadați.
 - N2 – 3-6 ganglioni limfatici regionali invadați.
 - N3 este împărțit în N3a și N3b:
 - N3a – 7-15 ganglioni limfatici regionali invadați.
 - N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadați.

- **Ganglioni regionali pentru stomac** sunt considerate următoarele stații ganglionare:
 - **Inferior (dreapta) gastrici**,
 - Marea curbură, Omentul mare, Gastro-duodenali, Gastro-colici, Gastro-epiploici (dreapta sau NOS), Gastro-hepatici, Piloric (inclusiv subpiloric și infrapiloric), Pancreatico-duodenali
 - **Splenici**
 - Gastro-epiploici (stânga), Pancreaticolienali, Peripancreatici, Hilar splenici
 - **Superior (stânga) gastric**
 - Curbura mică, Omentul mic, Gastro-pancreatici (stânga), Gastrici (stânga), Paracardiaci, Cardia, Cardio-esofagieni
 - **Perigastric, NOS**
 - **Celiaci**
 - **Hepatici**
- **Ganglioni regionali pentru esofagul inferior** sunt considerate următoarele stații ganglionare:
 - Gastrici stângi, Cardiali, Perigastrici, Mediastinali posteriori, Curbura mică
- Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
 - Intervenție chirurgicală radicală – rezeecție R0: minim 1 mm de marginile de rezeecție proximală, distală sau circumferențială.
 - Boală patologică reziduală (absența unui răspuns patologic complet) cu o clasificare a tumorii și a ganglionilor limfatici cel puțin ypT1 și/sau ypN1 în piesele de rezeecție
- Scor de performanță ECOG de 0 sau 1
- Intervenția chirurgicală (rezeecție completă) a fost efectuată cu 4 - 16 săptămâni înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

III. Criterii de excludere

- Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
 - **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
 - **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)*):
 1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*)
 2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*)
 3. Boala interstițială pulmonară simptomatică*)
 4. Insuficiența hepatică severă*)
 5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)*)

Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 sau la care nu s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenția chirurgicală sau la cei cu boală rezecabilă în stadiul IV (boală oligometastatică), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus – punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică, imagistică și endoscopică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne - este obligatorie evaluarea imagistică și endoscopică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6-8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și/sau lipaza, funcția tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Nivolumab poate fi administrat în două variante de dozaj (și secvențialitate):
 - Doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos, **pentru primele 16 săptămâni**, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, până la durata totală a tratamentului de 12 luni. Prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg.
 - Doza fixă de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, pe toată durata de administrare a tratamentului de 12 luni
- Dacă pacientul trebuie să fie schimbat de la doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg
- Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienți

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
- Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
- Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
- Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.
- Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc.

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
- Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

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

- Pneumonită mediată imun

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

- Colită mediată imun

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

- Hepatită mediată imun

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

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun

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

- Endocrinopatii mediate imun

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

- Reacții adverse cutanate mediate imun

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

- Alte reacții adverse mediate imun

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

- Reacții legate de administrarea perfuziei

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
- Tratamentul cu intenție de adjuvantă se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

10. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 150 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM

I. Indicații:

A. Cancer gastric

1. În asociere cu paclitaxel pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină și fluoropirimidină.

2. Monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric în stadiu avansat sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică care prezintă progresia bolii după chimioterapie anterioară pe bază de săruri de platină sau fluoropirimidină, pentru care tratamentul în asociație cu paclitaxel nu este adecvat

B. Cancer hepatocelular

In monoterapie pentru tratamentul pacientilor adulti cu carcinom hepatocelular in stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratati anterior cu Sorafenib.

C. Cancer pulmonar fără celule mici cu mutații activatoare EGFR

Ramucirumab în combinație cu erlotinib este indicat ca primă linie de tratament al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, metastazat, care prezintă mutații activatoare ale receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR)

D. Cancer pulmonar fără celule mici

Ramucirumab în asociere cu docetaxel este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

II. Stadializarea afecțiunii: neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică avansat sau metastatic/ carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil/cancer pulmonar fara celule mici metastatic care prezinta mutații activatoare EGFR/cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

III. Criterii de includere:

1. Pacienți cu *neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică*, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină și/sau fluoropirimidină
2. Pacienți cu *carcinom hepatocelular* in stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP) ≥ 400 ng/ml, care au fost tratati anterior cu Sorafenib
3. Pacienți cu *cancer pulmonar fara celule mici* in stadiul metastatic care prezinta *mutatii EGFR*
4. Pacienți cu *cancer pulmonar fără celule mici*, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină
5. Vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

A. Cancer gastric

Tratament de linia a II-a în combinație cu paclitaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m² administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienților trebuie să li se efectueze hemograma completă și biochimia sanguină în vederea evaluării funcției hepatice.

Tratament de linia a II-a în monoterapie

Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Se recomandă premedicație cu un antagonist al histaminei H1 (de exemplu difenhidramină) înainte de fiecare perfuzie de ramucirumab. Dacă un pacient prezintă o reacție asociată administrării ramucirumab în perfuzie, de grad 1 sau 2, premedicația trebuie administrată cu ocazia tuturor perfuziilor ulterioare. Dacă un pacient prezintă o a doua reacție asociată administrării ramucirumab în perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2, se administrează dexametazonă (sau un echivalent); apoi, pentru perfuziile ulterioare, se administrează premedicație cu următoarele medicamente sau cu un echivalent al acestora: un antagonist al histaminei H1 cu administrare intravenoasă (de exemplu, difenhidramină clorhidrat), paracetamol și dexametazonă.

B. Carcinom hepatocelular metastatic

Tratament de linia a II în monoterapie

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Pacienții cu CHC ar trebui selectați pe baza concentrației de AFP serică ≥ 400 ng/ml, având un test validat al AFP, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab

C. Cancer pulmonar fara celule mici cu mutații activatoare EGFR

Tratament de linia I in combinație cu erlotinib

Doza recomandată de ramucirumab în combinație cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Doza și modalitatea de administrare pentru erlotinib sunt cele standard – prevăzute în protocolul acestui produs.

D. Cancer pulmonar fără celule mici, avansat local sau metastazat, la care boala progresat în timpul sau ulterior chimioterapiei pe bază de platină

Tratament de linia a II în combinație cu docetaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 10 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute în ziua 1 a unui ciclu de 21 de zile înainte de perfuzia cu docetaxel. Dacă prima perfuzie este tolerată, toate perfuziile ulterioare cu ramucirumab pot fi administrate în decurs de 30 de minute

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- La pacienții cu cancer pulmonar fără celule mici, ramucirumab este contraindicat dacă apar cavități la nivelul tumorii sau tumora a atins vase majore de sânge

VI. Monitorizarea tratamentului:

Pentru administrarea în combinație cu paclitaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea paclitaxel

	Criterii
Neutrofile	Ziua 1: $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Zilele 8 și 15: $\geq 1,0 \times 10^9/L$
Trombocite	Ziua 1: $\geq 100 \times 10^9/L$ Zilele 8 și 15: $\geq 75 \times 10^9/L$
Bilirubină	$\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	Fără metastaze hepatice: ALT/AST $\leq 3 \times$ LSVN Cu metastaze hepatice: ALT/AST $\leq 5 \times$ LSVN

În cazul în care criteriile de mai sus nu sunt îndeplinite, se poate administra ramucirumab în monoterapie.

Pentru administrarea în combinație cu docetaxel trebuie îndeplinite următoarele criterii înainte de administrarea docetaxel

	Criterii
Neutrofile	Ziua 1: $\geq 1,5 \times 10^9/L$
Trombocite	Ziua 1: $\geq 100 \times 10^9/L$
Bilirubină	$\leq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSVN)
Aspartataminotransferaza (AST)/ Alaninaminotransferaza (ALT)	Fără metastaze hepatice: ALT/AST $\leq 3 \times$ LSVN Cu metastaze hepatice: ALT/AST $\leq 5 \times$ LSVN

Modificarea dozelor:

1. Reacții asociate administrării în perfuzie: În cazul reacțiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%
2. Hipertensiune arterială: Tensiunea arterială a pacienților trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare a RAMUCIRUMAB și tratată în funcție de starea clinică. În caz de hipertensiune severă se va întrerupe administrarea RAMUCIRUMAB până la obținerea controlului medicamentos al TA
3. Proteinurie: Pacienții trebuie monitorizați în vederea depistării apariției sau agravării proteinuriei în timpul tratamentului cu RAMUCIRUMAB. Dacă nivelul proteinelor în urină este $\geq 2+$ la testul cu bandetă, se va colecta urina pe 24 de ore. Dacă proteinuria este ≥ 2 g/24 ore se va întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB. După ce proteinuria revine la < 2 g/24 de ore, tratamentul se va relua în doză redusă (6 mg/kg). Se recomandă o a doua reducere a dozei în cazul în care survine din nou proteinuria ≥ 2 g/24 de ore (vezi tabelul)

Doza inițială RAMUCIRUMAB	Prima reducere a dozei	A doua reducere a dozei
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situații:
proteinurie > 3 g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic

În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiții de siguranță cu terapie antihipertensivă
la pacienții la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever
la pacienții la care survin perforații gastro-intestinale
în cazul apariției sângerărilor de grad 3 sau 4
dacă apar fistule spontane
dacă apar reacții asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4
progresia bolii

Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar cu cel puțin 4 săptămâni înainte de o intervenție chirurgicală electivă. Tratamentul cu ramucirumab trebuie întrerupt temporar în cazul în care există complicații ale vindecării plăgilor, până la vindecarea completă a plăgii

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 166 cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 166 cod (L01XE15): DCI VEMURAFENIBUM

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Vemurafenib este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, pozitiv la mutația BRAF V600

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Prezența mutației BRAF V600; vemurafenib nu trebuie utilizat la pacienții cu melanom malign cu alte tipuri de mutații BRAF (altele decât V600E sau V600K).

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea sunt contraindicații relative (vezi mai jos punctul IV)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF*

*Nota: Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat și alte linii de tratament pot fi retratați cu terapie antiBRAF dacă medicul curant consideră raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezentă în ghidurile internaționale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

1. Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului inoperabil sau metastatic
2. Confirmarea histologică a diagnosticului
3. Statusul mutant al BRAF V600
4. Examen dermatologic; orice leziune suspectă trebuie excizată și evaluată histopatologic
5. Examen ORL
6. Examen ginecologic și urologic
7. Evaluare cardiologică, EKG, ionograma serică (inclusiv magneziu seric) - datorită riscului de apariție a prelungirii intervalului QT
8. Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz, dar obligatoriu transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină, ionograma serică, inclusiv magneziu

Doze, administrare:

Doza recomandată de vemurafenib este de 960 mg (4 comprimate filmate de 240 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 1920 mg). Vemurafenib poate fi administrat cu sau fără alimente, dar trebuie evitată administrarea consecventă a ambelor doze zilnice pe stomacul gol. Tratamentul cu vemurafenib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Vemurafenib este destinat administrării orale. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Se recomandă ca dozele de vemurafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze.

Doze omise

Dacă o doză este omisă, poate fi administrată cu până la 4 ore înainte de următoarea doză, pentru a se menține regimul de administrare de două ori pe zi. Nu trebuie administrate ambele doze în același timp. Dacă apar vărsături după administrarea vemurafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară de medicament, dar tratamentul trebuie continuat ca de obicei.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea vemurafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice.

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

Insuficiență renală - la pacienții cu insuficiență renală sunt disponibile date limitate. Nu poate fi exclus riscul de expunere crescută la pacienții cu insuficiență renală severă. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie atent monitorizați

Insuficiență hepatică - la pacienții cu insuficiență hepatică sunt disponibile date limitate. Deoarece vemurafenib este metabolizat la nivelul ficatului, pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă pot prezenta expunere crescută și trebuie atent monitorizați.

Alăptarea - nu se cunoaște dacă vemurafenib se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născuți/sugari. Luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă, trebuie luată decizia fie a întreruperii alăptării, fie a întreruperii tratamentului cu vemurafenib.

Fertilitatea - nu au fost efectuate studii specifice cu vemurafenib la animale pentru a evalua efectul asupra fertilității. Cu toate acestea, în studii de toxicitate după doze repetate la șobolani și câini, nu au fost înregistrate modificări histopatologice la nivelul organelor reproductive; vemurafenib poate reduce eficiența contraceptivelor orale (hormonale).

Sarcina - vemurafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. Medicamentul nu a avut efecte teratogene asupra embrionului/fătului la animale, experimental. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu vemurafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt (medicamentul traversează bariera feto-placentară).

Asocierea cu alte medicamente:**a. Efectele vemurafenib asupra altor medicamente**

- Vemurafenib crește expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP1A2 (de exemplu agomelatină, alosteron, duloxetină, melatonină, ramelteon, tacrină, tizanidină, teofilină)
- Vemurafenib scade expunerea plasmatică a medicamentelor metabolizate predominant de CYP3A4, incluzând contraceptivele orale.
- Dacă vemurafenib este administrat concomitent cu warfarina, este necesară precauție și trebuie monitorizat INR.
- Vemurafenib poate crește expunerea plasmatică a medicamentelor care reprezintă substraturi pentru gp-P, fiind necesară prudență și luată în considerare scăderea dozei și/sau monitorizarea suplimentară a concentrației medicamentelor care sunt substraturi pentru gp-P (de exemplu digoxină, dabigatran etexilat, aliskiren).

b. Efectele altor medicamente asupra vemurafenib

- Farmacocinetică vemurafenib poate fi modificată de medicamente care inhibă sau influențează gp-P (de exemplu verapamil, claritromicină, ciclosporină, ritonavir, chinidină, dronedaronă, amiodaronă, itraconazol, ranolazină).

- Administrarea concomitentă a inductorilor puternici ai gp-P, ai glucuronidării, ai CYP3A4 trebuie evitată (de exemplu rifampicină, rifabutină, carbamazepină, fenitoină sau sunătoare [hipericină]). Pentru a menține eficacitatea vemurafenib, trebuie avut în vedere un tratament alternativ cu potențial inductor mai mic.
- Administrare concomitentă cu ipilimumab a fost asociată cu creșteri asimptomatice de grad 3 ale valorilor transaminazelor (ALT/AST > 5 x LSN) și bilirubinei (bilirubină totală > 3 x LSN). Pe baza acestor date preliminare, nu se recomandă administrarea concomitentă de ipilimumab și vemurafenib.

Modificarea dozei în funcție de gradul oricărui evenimente adverse (EA):

A. Grad 1 sau Grad 2 (tolerabil):

- se menține doza de vemurafenib la 960 mg de două ori pe zi.

B. Grad 2 (intolerabil) sau Grad 3

- Prima apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3
- Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 720 mg de două ori pe zi (sau 480 mg de două ori pe zi dacă doza a fost deja scăzută).
- A 2-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după întreruperea tratamentului
- Întrerupeți tratamentul până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
- A 3-a apariție a oricărui EA de grad 2 sau 3 sau persistența după a 2-a reducere a dozei
- Întrerupeți permanent.

C. Grad 4

- Prima apariție a oricărui EA de grad 4
- Întrerupeți permanent sau temporar tratamentul cu vemurafenib până la gradul 0 - 1. Reluați administrarea cu doza de 480 mg de două ori pe zi (sau întrerupeți permanent dacă doza a fost deja scăzută la 480 mg de două ori pe zi).
- A 2-a apariție a oricărui EA de grad 4 sau persistența oricărui EA de grad 4 după prima reducere a dozei
- Întrerupeți permanent.

Observații:

- Prelungirea intervalului QTc poate necesita scăderea dozei, întreruperea temporară și/sau oprirea tratamentului (prelungirea QTc dependentă de expunere a fost observată într-un studiu clinic de faza II)
- Nu se recomandă ajustări ale dozei rezultând o doză mai mică de 480 mg de două ori pe zi.
- În cazul în care pacientul prezintă carcinom spinocelular (CSC), se recomandă continuarea tratamentului fără modificarea dozei de vemurafenib

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic
- Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.
- Examen dermatologic periodic, ce va fi continuat încă 6 luni după finalizarea tratamentului cu vemurafenib
- EKG, ionograma serică și examen cardiologic pentru excluderea riscului de apariție a prelungirii intervalului QT.

- Examen oftalmologic pentru surprinderea precoce a toxicităților oftalmologice
- Transaminaze, bilirubina totală, fosfataza alcalină periodic

VI. Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și/sau modificarea dozelor

Reacție de hipersensibilitate - au fost raportate reacții grave de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie, în timpul tratamentului cu vemurafenib. Reacțiile severe de hipersensibilitate pot include sindromul Stevens-Johnson, erupție cutanată tranzitorie generalizată, eritem sau hipotensiune arterială. La pacienții care prezintă reacții severe de hipersensibilitate, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Reacții dermatologice - au fost raportate reacții dermatologice severe, incluzând cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson și necroză epidermică toxică. În perioada ulterioară punerii pe piață a medicamentului a fost raportată, în asociere cu tratamentul cu vemurafenib reacția adversă la medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). La pacienții care prezintă o reacție dermatologică severă, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt permanent.

Potențarea toxicității determinate de iradiere - s-a raportat reapariția leziunilor post-iradiere sau de sensibilizare la iradiere la pacienții tratați cu radioterapie anterior, în timpul sau după tratamentul cu vemurafenib. Majoritatea cazurilor au reprezentat leziuni la nivel cutanat, dar anumite cazuri, care au implicat leziuni la nivelul organelor viscerale, au condus la deces. Vemurafenib trebuie utilizat cu precauție atunci când este administrat concomitent sau ulterior radioterapiei.

Prelungirea intervalului QT - a fost observată prelungirea intervalului QT dependentă de expunere. Prelungirea intervalului QT poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, incluzând torsada vârfurilor. Tratamentul cu vemurafenib nu este recomandat la pacienții cu tulburări electrolitice care nu pot fi corectate (incluzând magneziul), sindrom de QT prelungit sau care utilizează medicamente despre care se cunoaște că prelungesc intervalul QT. Trebuie monitorizate electrocardiograma (ECG) și valorile electrolitilor (ionograma serică incluzând magneziul) pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului cu vemurafenib, după o lună de tratament și după modificarea dozei. Se recomandă monitorizarea ulterioară în special la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă lunar, în primele 3 luni de tratament, apoi la fiecare 3 luni sau mai des, așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Inițierea tratamentului cu vemurafenib nu este recomandată la pacienții cu QTc > 500 milisecunde (ms). Dacă în timpul tratamentului valoarea QTc depășește 500 ms, tratamentul cu vemurafenib trebuie întrerupt temporar, tulburările electrolitice (incluzând magneziul) trebuie corectate și factorii de risc cardiologici pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii) trebuie monitorizați. Reluarea tratamentului trebuie să aibă loc atunci când valoarea QTc scade sub 500 ms și utilizând o doză mai mică. Dacă creșterea QTc atinge atât o valoare > 500 ms, cât și o modificare față de valoarea pretratament > 60 ms, se recomandă întreruperea permanentă a tratamentului cu vemurafenib.

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cuSCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu vemurafenib, fără ajustarea dozei.

Carcinom non-spinocelular (non-CSC) - au fost raportate cazuri de non-CSC în cadrul studiilor clinice la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie supuși unei examinări a capului și gâtului, constând cel puțin din inspecția vizuală a mucoasei orale și palparea ganglionilor limfatici, înaintea inițierii tratamentului și la fiecare 3 luni în timpul tratamentului (examen ORL). În plus, pacienții trebuie supuși unei tomografii computerizate (CT) a toracelui înaintea tratamentului și la fiecare 6 luni în timpul tratamentului. Înaintea și la finalul tratamentului sau atunci când este indicat din punct de vedere clinic, se recomandă efectuarea unor examinări urologice și ginecologice (pentru femei). Monitorizarea pentru non-CSC, descrisă mai sus, trebuie să continue timp de până la 6 luni sau până la inițierea altei terapii antineoplazice. Rezultatele anormale trebuie tratate conform practicilor clinice curente.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

Alte afecțiuni maligne - datorită mecanismului de acțiune, vemurafenib poate determina progresia afecțiunilor maligne asociate cu mutații RAS. Trebuie cântărite cu atenție beneficiile și riscurile înainte de administrarea vemurafenib la pacienții cu o afecțiune malignă anterioară sau concomitentă asociată cu mutația genei RAS.

Afectare vizuală - uveită, irită și ocluzie a venei retiniene la pacienții tratați cu vemurafenib. Pacienții trebuie monitorizați oftalmologic cu atenție.

Pancreatită - au fost raportate cazuri de pancreatită la pacienții tratați cu vemurafenib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin evaluarea amilazei și a lipazei serice precum și prin teste imagistice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu vemurafenib în urma unui episod de pancreatită.

Leziuni hepatice - S-au raportat cazuri de leziuni hepatice, inclusiv leziuni hepatice severe, asociate tratamentului cu vemurafenib. Valorile enzimelor hepatice (transaminazele și fosfataza alcalină) și ale bilirubinei trebuie măsurate înaintea inițierii tratamentului și monitorizate lunar în timpul tratamentului, sau așa cum este indicat din punct de vedere clinic. Valorile anormale ale testelor de laborator trebuie corectate prin scăderea dozei, întreruperea tratamentului sau oprirea tratamentului

Toxicitate renală - au fost raportate cazuri de toxicitate renală asociată tratamentului cu vemurafenib, aceasta variind de la creșterea creatininei serice la nefrită interstițială acută și necroză tubulară acută.

Valoarea creatininei serice trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului și monitorizată în timpul tratamentului, așa cum este indicat din punct de vedere clinic.

Fotosensibilitate - la pacienții cărora li s-a administrat vemurafenib a fost raportată fotosensibilitate ușoară până la severă. Toți pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare în timpul tratamentului cu vemurafenib. În timpul tratamentului, atunci când sunt în aer liber, pacienții trebuie sfătuiți să poarte haine protectoare și să utilizeze creme cu factor de protecție mare împotriva razelor ultraviolete A (UVA)/ultraviolete B (UVB) și balsam de buze (factor de protecție solară ≥ 30), pentru a fi protejați împotriva arsurilor solare. Pentru fotosensibilitate de grad 2 (intolerabilă) sau mai mare, se recomandă modificarea dozei

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.
- Toxicitate semnificativă care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu vemurafenib.
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 172, cod (L01XE23-25): DCI DABRAFENIBUM + DCI TRAMETINIBUM

Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

1. Dabrafenib, administrat în asociere cu trametinib, este indicat în tratamentul pacienților adulți cu melanom inoperabil sau metastatic, cu mutația BRAF V600 prezentă.
2. Dabrafenib în asociere cu trametinib este indicat în tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom de stadiul III, cu mutație BRAF V600, după rezecție completă.

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic (pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală),
sau
- Melanom malign stadiul III (stabilit în urma tratamentului chirurgical), după rezecția completă a tuturor leziunilor existente (pentru indicația de tratament adjuvant, pentru stadiile III de boală)
- Prezența mutației BRAF V600 (pentru ambele indicații)
- Pacienți cu determinări secundare cerebrale stabile din punct de vedere neurologic (determinări secundare cerebrale asimptomatice la momentul inițierii tratamentului cu dabrafenib și trametinib) - criteriu valabil doar pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadiile avansate de boală.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea
- interval QTc > 480 ms (la latitudinea medicului curant)
- FEVS < 40% (la latitudinea medicului curant)
- Tratament anterior cu alți inhibitori BRAF*

*Nota: Pacienții cu tratament anterior cu inhibitori BRAF care au urmat și alte linii de tratament pot fi retrațati cu terapie antiBRAF dacă medicul curant considera raportul beneficiu/riscuri favorabil acestui tratament. Aceasta recomandare este prezentă în ghidurile internaționale utilizate pe scară largă (ESMO, NCCN)

IV. Posologie

Doza recomandată de **dabrafenib**, administrat în asociere cu trametinib, este de 150 mg (două capsule de 75 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 300 mg).

Doza recomandată de **trametinib**, administrat în asociere cu dabrafenib, este de 2 mg o dată pe zi.

Tratamentul cu dabrafenib + trametinib trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai sunt tolerate de pacient pentru indicația de tratament paliativ, pentru stadii avansate de boală.

Pentru indicația de tratament adjuvant, tratamentul va fi administrat pentru o perioadă de 12 luni dacă nu apare recurența (recidiva) de boală sau efecte secundare inacceptabile.

Doze omise

În cazul omiterii unei doze de **dabrafenib**, aceasta nu trebuie să fie administrată dacă intervalul de timp până la următoarea doză programată este mai mic de 6 ore.

Dacă este omisă o doză de **trametinib**, când dabrafenib este administrat în asociere cu trametinib, se administrează doza de trametinib numai dacă mai sunt peste 12 ore până la următoarea doză.

Mod de administrare

Capsulele de dabrafenib trebuie înghițite întregi cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau deschise și nici amestecate cu alimente sau lichide din cauza instabilității chimice a dabrafenib. Dabrafenib trebuie luat cu minimum o oră înaintea unei mese sau la minimum două ore după masă. Dacă pacientul vomită după administrarea dabrafenib, nu trebuie să ia doza din nou, ci doza următoare programată.

Se recomandă ca dozele de dabrafenib să fie luate la aceleași ore în fiecare zi, cu un interval de aproximativ 12 ore între doze. Când dabrafenib și trametinib sunt administrate concomitent, doza zilnică de trametinib trebuie administrată la aceeași oră în fiecare zi, fie cu doza de dimineață, fie cu doza de seară de dabrafenib.

Grupe speciale de pacienți:

Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea dabrafenib la copii și adolescenți (< 18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date clinice. Studiile pe animale tinere au indicat reacții adverse ale dabrafenib care nu au fost observate și la animalele adulte. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare.

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

Insuficiență renală - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență renală severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Dabrafenib trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Insuficiență hepatică - Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu sunt disponibile date clinice pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă, astfel încât nu poate fi stabilită o eventuală necesitate de modificare a dozei. Metabolizarea hepatică și secreția biliară constituie principalele căi de eliminare a dabrafenib și a metaboliților săi, astfel încât pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă pot prezenta expunere crescută. Dabrafenib trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă când este administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib.

Pacienți cu metastaze cerebrale - condiția necesară pentru inițierea tratamentului cu dabrafenib și trametinib la acești pacienți este ca aceștia să fie asimptomatici din punct de vedere al metastazelor cerebrale (fără manifestări neurologice, doza fixă de corticoterapie, fără nevoie de tratament depletiv). Pacienții trebuie să prezinte un interval de minim 4 săptămâni de stabilitate din punct de vedere neurologic. Pot urma tratament cu anticonvulsivante dacă acesta a fost inițiat cu mai mult de 4 săptămâni anterior și nu a mai prezentat stări convulsivante în ultimele 4 săptămâni.

Sarcina - Dabrafenib nu trebuie administrat femeilor gravide decât dacă beneficiul posibil pentru mamă depășește riscul posibil pentru făt. În cazul în care pacienta rămâne însărcinată în timpul tratamentului cu dabrafenib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Asocierea cu alte medicamente:

- Interacțiunile medicamentoase sunt prezentate în RCP-ul produsului.

Modificarea dozei:

Reguli generale pentru **modificări ale dozelor în funcție de intensitatea evenimentelor adverse - Grad (CTC-AE)*** pentru dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- a. Grad 1 sau grad 2 (tolerabil) - Continuați și monitorizați tratamentul conform indicațiilor clinice.
- b. Grad 2 (intolerabil) sau grad 3 - Întrerupeți tratamentul până la gradul de toxicitate 0 - 1 și reduceți cu un nivel doza la reluarea acestuia.
- c. Grad 4 - Opriti definitiv sau întrerupeți terapia până gradul de toxicitate ajunge la 0 - 1 și reduceți doza cu un nivel la reluarea acestuia.

Reducerea dozei de dabrafenib administrat în monoterapie sau în asociere cu trametinib:

- Doza inițială - 150 mg de două ori pe zi
- Prima reducere a dozei - 100 mg de două ori pe zi
- A doua reducere a dozei - 75 mg de două ori pe zi
- A treia reducere a dozei - 50 mg de două ori pe zi

Reducerea dozei de trametinib administrat în asociere cu dabrafenib:

- Doza inițială - 2 mg o dată pe zi
- Prima reducere a dozei - 1.5 mg o dată pe zi
- A doua reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi
- A treia reducere a dozei - 1 mg o dată pe zi

V. Monitorizarea tratamentului.**Evaluare pre-terapeutică:**

- Evaluare clinică și imagistică pentru demonstrarea stadiului de boală (inoperabil sau metastatic, respectiv stadiul III de boală)
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Statusul mutant al BRAF V600
- Examen ORL (dacă medicul curant consideră necesar)
- Examen ginecologic și urologic (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare cardiologică (datorită riscului de apariție a insuficienței ventriculare stângi, a scăderii FEVS sau a evenimentelor trombo-embolice) (dacă medicul curant consideră necesar)
- Evaluare biologică a cărei complexitate o stabilește medicul curant de la caz la caz

Evaluare periodică:

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Examen ORL periodic (alături de evaluarea imagistică pentru surprinderea precoce a unui eventual al 2-lea cancer); în același scop, examen ginecologic și urologic, la inițierea tratamentului, la finalizarea acestuia sau ori de câte ori se impune din punct de vedere clinic.
- Pacienții trebuie monitorizați timp de minim 6 luni după finalizarea tratamentului, deoarece o a 2-a neoplazie malignă poate apărea atât în timpul cât și după oprirea terapiei.

VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**Efecte secundare care impun întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului și/sau modificarea dozelor:**

Carcinom cutanat cu celule scuamoase (cu SCC) - soluția terapeutică este excizia dermatologică și continuarea tratamentului cu dabrafenib cu/fără trametinib, fără ajustarea dozei.

Melanom primar, nou apărut - aceste cazuri pot fi tratate prin excizie și nu necesită modificarea tratamentului.

O altă neoplazie malignă/recurentă non-cutanată - pe parcursul tratamentului cu inhibitori BRAF poate să apară o a 2-a neoplazie: leucemie mielomonocitară cronică sau SCC non-cutanat al capului și al gâtului; în timpul tratamentului cu dabrafenib în monoterapie pot să apară: adenocarcinom pancreatic, adenocarcinom al căilor biliare; în timpul tratamentului cu dabrafenib asociat cu trametinib pot să apară: cancer colorectal, cancer pancreatic. Datorită acestor riscuri este necesară o evaluare atentă, periodică, prin examen ORL, examen CT al toracelui și abdomenului. Examen urologic sau ginecologic trebuie efectuate la inițierea și la finalizarea tratamentului sau atunci când este indicat clinic. Diagnosticarea unei a 2-a neoplazii cu mutație BRAF, impune întreruperea dabrafenib. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Hemoragie - evenimente hemoragice, inclusiv evenimente hemoragice majore și hemoragii letale, au avut loc la pacienții cărora li s-a administrat asocierea de dabrafenib cu trametinib.

Afectare vizuală - uveită, iridociclită și irită la pacienții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. Nu sunt necesare modificări ale dozei atâta timp cât terapiile locale eficiente pot controla inflamația oftalmică. Dacă uveita nu răspunde terapiei locale oftalmice, se întrerupe administrarea dabrafenib până la rezolvarea inflamației oftalmice, apoi se reia administrarea dabrafenib la o doză redusă cu un nivel. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib după stabilirea diagnosticului de uveită.

Pirexie - a fost raportată febră în studiile clinice efectuate cu dabrafenib administrat în monoterapie și în asociere cu trametinib. Pacienții cu evenimente febrile neinfecțioase grave au răspuns bine la întreruperea dozei și/sau scăderea dozei și la tratamentul de susținere. Nu este necesară modificarea dozei de trametinib când acesta este administrat în asociere cu dabrafenib.

Scădere FEVS/Insuficiență ventriculară stângă - s-a raportat că dabrafenib în asociere cu trametinib scade FEVS. Este un efect secundar cauzat de trametinib exclusiv. Nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib când acesta este administrat în asociere cu trametinib.

Insuficiență renală - dacă creatinina este crescută, tratamentul cu dabrafenib trebuie să fie întrerupt după caz. Dabrafenib nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină > 1,5 x LSN), prin urmare, se recomandă prudență în acest context. **Evenimente hepatice** - se recomandă ca pacienților care primesc tratamentul cu trametinib să li se monitorizeze funcțiile hepatice la fiecare patru săptămâni timp de 6 luni după începerea tratamentului cu trametinib.

Boală pulmonară interstițială (BPI)/Pneumonită - dacă este administrat în asociere cu trametinib atunci tratamentul cu dabrafenib poate fi continuat la aceeași doză.

Erupții cutanate tranzitorii - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib sau trametinib.

Rabdomioliză - nu este necesară modificarea dozei de dabrafenib.

Pancreatită - pancreatita a fost raportată la un procent mai mic de 1% din subiecții tratați cu dabrafenib în monoterapie și în asociere cu trametinib. În cazul unor dureri abdominale inexplicabile, acestea trebuie să fie investigate imediat prin teste care să includă măsurarea amilazei și a lipazei serice. Pacienții trebuie atent monitorizați după reluarea tratamentului cu dabrafenib în urma unui episod de pancreatită.

Tromboză venoasă profundă (TVP)/Embolie pulmonară (EP) - dacă pacienții prezintă simptome ale emboliei pulmonare sau tromboză venoasă profundă (dispnee, durere toracică sau umflarea brațelor sau picioarelor), trebuie să solicite imediat asistență medicală. Se va întrerupe definitiv administrarea trametinib și dabrafenib în cazul apariției emboliei pulmonare care poate fi letală.

Criterii de întrerupere definitivă a tratamentului

- **Decesul pacientului**
- **Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic.**
- **Toxicitate semnificativă** care impune întreruperea definitivă a tratamentului cu dabrafenib asociat sau nu cu trametinib.
- **Decizia** medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

13. 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. Carcinom ovarian

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

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

2.b. în asociere cu bevacizumab ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutație BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică

I. Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară
- stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO
- mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă **în cazul răspunsului (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie. (indicatia 2a)**
- **confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutație patogenă sau potențial patogenă BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică pentru tratamentul de întreținere în asociere cu bevacizumab (indicatia 2b)**
- boală sensibilă la sărurile de platină-in caz de recidiva **(indicatia 1)**
- obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platina **(indicatiile 1 si 2a)** - criterii RECIST sau GCIG (CA125)
- **obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platina în combinație cu bevacizumab (indicatia 2b) - criterii RECIST sau GCIG (CA125)**
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib)
- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- tratament anterior cu inhibitori PARP – dacă s-a instalat lipsa de răspuns la aceștia
- efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni

- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
- intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau
 - b. alte afecțiuni cardiace necontrolate
 - a. hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
 - b. sarcină sau alăptare

III. Durata tratamentului:

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

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

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 si 150 mg. Doza recomandată de olaparib

1. în monoterapie
2. sau în asociere cu bevacizumab

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

Atunci cand Olaparibum este utilizat in asociere cu bevacizumab, doza de bevacizumab este 15 mg/kg la intervale de 3 săptămâni (pentru durata globală de tratament de maxim 15 luni, inclusiv perioadele în combinație cu chimioterapie sau ca tratament de întreținere).

V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN
- 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. **Neoplasm mamar** (face obiectul unui contract cost-volum)

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

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

I. Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.
- stadiu local avansat sau metastatic.
- status triplu negativ (HR-/HER2-).
- mutație germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

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

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.
- efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate.
- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.
- sarcină sau alăptare.

III. Durata tratamentului:

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

IV. Forma de administrare:

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

V. Monitorizare:

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

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

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

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

C. Cancer de prostată

1.a. Olaparibum este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic și mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.

1.b. Olaparibum este indicat în asociere cu abirateronă și prednisolon pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic la care chimioterapia nu este indicată clinic.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

I. Criterii de includere:

Pentru indicatia prevazuta la pct 1.a

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-2; ECOG peste 2 în situații particulare în care beneficiul depășește riscul
- cancer de prostată rezistent la castrare care prezintă progresie după tratamentul anterior, care a inclus un agent hormonal nou
- stadiu metastatic.
- mutație BRCA1/2 germinală și/sau somatică prezentă
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant.

Pentru indicatia prevăzută la pct. 1.b

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-1 și o speranță de viață de minim 6 luni
- cancer de prostată rezistent la castrare care nu are indicație clinică pentru chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei sau a unui agent hormonal nou (altul decât abiraterona) în alte situații clinice (de exemplu nmCRPC sau mHSPC) cu condiția ca aceasta să fi fost întreruptă cu minim 12 luni înaintea inițierii terapiei cu olaparib plus abirateronă/prednisolon.
- stadiu metastatic
- probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant

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

II. Criterii de excludere/întrerupere:

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

* Medicamentul poate fi inițiat în condiții de siguranță după aceste intervale

III. Durata tratamentului:

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

IV. Forma de administrare:

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei **doze zilnice totale de 600 mg**.

În caz de toxicitate, doza poate fi redusă 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).

Pentru **indicația 1.b**, doza recomandată de abirateronă este de 1000 mg (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg sau 1 comprimat de 1000 mg dela momentul includerii acestei concentrații în rambursare) administrată ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Se asociază cu prednison/prednisolon în doză de 10 mg zilnic.

Administrarea de analog LH-RH trebuie continuată pe toată durata tratamentului, cu excepția cazurilor în care s-a practicat anterior orhiectomia bilaterală.

V. Monitorizare:

imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant.

hemoleucograma și alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant– lunar.

Nota: pentru indicația 1.b trebuie avute în vedere și indicațiile de monitorizare pentru abirateronă/prednison (conform Protocolului terapeutic L02BX03 pentru DCI Abirateronum)

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

- Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- Status de performanță mai mare decât ECOG 2.
- Persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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

14. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 248 cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 248 cod (N028F): DCI PALIPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Formă orală cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni și formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la șase luni.

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

1. Forma orală
 - a. Principale
 - Tratatamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (312), tulburare schizo-afectivă (317)
 - b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)
 - Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și episodul mixt (319, 320)
2. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună
 - Tratatamentul de întreținere din schizofrenie (312), tulburare schizo-afectivă (317) la adulți.
3. Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 3 luni și forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la 6 luni.
 - Tratatamentul de întreținere din schizofrenie (312)

IV. Tratatament:

1. Doze recomandate:
 - a. Forma orală: 6-9 mg/zi, maxim 12 mg/zi
 - b. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată pe lună: 25-100 mg/lună, maxim 150 mg/lună

Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniția, de preferință, pacienților stabiliți cu paliperidonă sau risperidonă oral, respectiv risperidonă injectabilă cu acțiune prelungită, conform schemelor de echivalență recomandate.

- c. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 3 luni: 175-350 mg/la 3 luni, maxim 525 mg/ la 3 luni

Forma parenterală cu administrare o dată la 3 luni se poate iniția doar pacienților la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare o dată pe lună (minim 4 luni și care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalență recomandate.

- d. Forma parenterală cu elib. prel. cu administrare o dată la 6 luni): 700-1000 mg/ la 6 luni

Forma parenterală cu administrare o dată la 6 luni poate fi inițiată doar pacienților la care s-a administrat tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară (minim 4 luni consecutive și minim 2 luni fără modificări de doză) sau tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare la 3 luni (minim un ciclu de injecții și care nu necesită ajustarea dozei), conform schemelor de echivalență recomandate.

Durată:

În funcție de forma, severitatea și stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice și a raportului risc-beneficiu.

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, greutate, glicemie, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual, ECG: la 6 luni.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică (doar pentru formele orale).

Continuare:

- Pentru formele orale - medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3 - 6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.
- Pentru formele injectabile - medic din specialitatea psihiatrie.”

15. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 291 cod (L01XE31): DCI NINTEDANIBUM (OFEV)

I. Indicații terapeutice:

A. Pneumopatii interstițiale difuze – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)

B. Pneumopatia interstițială difuză asociată sclerodermiei – (PID-SSc)

A. Pneumopatii interstițiale difuze – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP) la adulți (cu excepția Fibrozei pulmonare idiopatice – Protocol terapeutic L014AE - C2-P6.20).

a. Diagnostic:

Pneumopatia interstițială difuză – fenotipul fibrozant progresiv reprezintă un grup divers de pneumopatii interstițiale difuze (PID) care au caracteristici similare din punct de vedere genetic, fiziopatologic și clinic și care sunt caracterizate de o evoluție fibrozantă, progresivă.

Acest fenotip poate fi observat în numeroase subtipuri de PID:

- Pneumonita de hipersensibilitate – forma cronică, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză – formă nespecifică idiopatică (iNSIP), fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială neclasificabilă, fibrozantă;
- Pneumopatie interstițială difuză cu fenomene autoimune, fibrozantă;
- Sarcoidoza cu afectare interstițială pulmonară fibrozantă, progresivă;
- Colagenozele cu afectare interstițială difuză progresivă (de exemplu: poliartrita reumatoidă, boala mixtă de țesut conjunctiv, scleroza sistemică, polimiozită/dermatomiozită, sindrom Sjogren, sindrom antisintetazic, lupusul eritematos sistemic, etc.)
- Fibroza pulmonară familială și/sau genetică;
- Fibroelastoza pleuro-pulmonară;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de medicamente;
- Pneumopatiile interstițiale difuze fibrozante progresive induse de expunerea profesională (silicoză, azbestoză, etc.);
- Alte tipuri de PID fibrozante.

Diagnosticul de PID-FFP este susținut de următoarele:

- **Simptome:** de obicei pacienții acuză tuse seacă progresivă, dispnee progresivă de efort, toleranță scăzută la efort;
- **Semne clinice:** auscultația pulmonară poate pune în evidență raluri crepitante fine sau „in velcro”, anomalii articulare sau cutanate (în colagenoze), uneori hipocratism digital;
- **Serologie:** prezența autoanticorpilor circulanți poate susține un diagnostic de colagenoză;
- **Radiologie:** tomografia computerizată cu rezoluție înaltă (high resolution computed tomography, HRCT) poate evidenția leziuni de tip interstițial ce modifică arhitectura normală a plămânului:
 - opacități de tip reticular, bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune cu sau fără leziuni de „figure de miere” sau
 - opacități de tip „geam mat”/condensare alveolară cu opacități de tip reticular și bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune suparaadăugate.
- **Probele funcționale respiratorii:** scăderea CVF cu raport VEMS/CVF normal sau crescut peste valoarea inferioară limită a normalului (lower limit normal, LLN), scăderea CPT, scăderea VR, scăderea factorului de transfer al CO (DLco). De obicei acestea se întâlnesc în disfuncțiile ventilatorii de tip restrictiv;

- **Proceduri suplimentare:** lavajul bronhiolo-alveolar (LBA), ecografia endobronșică cu puncție-biopsie transbronșică ganglionară, biopsia pulmonară transbronșică, criobiopsia transbronșică sau biopsia pulmonară chirurgicală, testul de mers 6 minute, testul de efort cardio-pulmonar pot fi utilizate la nevoie în stabilirea unui diagnostic de certitudine.

Discuția multidisciplinară reprezintă standardul de aur în diagnosticul PID-FFP. La aceasta participă medici specialiști pneumologi, reumatologi, radiologi și anatomo-patologi (după caz).

b. Progresivitatea fibrozei poate fi evidențiată pe unul din următoarele:

- pe HRCT – progresia leziunilor de tip fibrotic în ultimele 3-24 luni însoțită de agravarea simptomelor respiratorii (de exemplu aprecierea gradului de dispnee pe scala mMRC - modified Medical Research Council) sau scăderea CVF $\geq 5\%$ din valoarea prezisă; **SAU**
- scăderea CVF cu $\geq 10\%$ din valoarea prezisă în ultimele 3-24 de luni; **SAU**
- scăderea CVF $\geq 5\%$ din valoarea prezisă și agravarea simptomelor în ultimele 3-24 luni; **SAU**
- scăderea factorului de transfer cu $\geq 15\%$ în ultimele 3-24 de luni; **SAU**
- testul de mers 6 minute cu scăderea distanței parcurse cu >50 metri în ultimele 3-24 luni **SAU** desaturarea semnificativă (cel puțin 4%).

Evaluarea progresivității PID-FFP va fi stabilită de medicul specialist pneumolog. În cazul colagenozelor sau pneumopatiei interstițiale difuze cu fenomene autoimune progresivitatea PID-FFP va fi stabilită împreună cu medicul reumatolog.

B. Pneumopatie interstițială difuză asociată sclerodermiei (PID-SSc)

Diagnostic. La pacienții cu sclerodermie diagnosticați de medicul reumatolog având în vedere criteriile de clasificare EULAR/ACR (2013), este necesar screening-ul afectării pulmonare interstițiale prin monitorizarea simptomelor, examen HRCT toracic și explorări funcționale complexe (spirometrie și măsurarea DLCO). Examenul HRCT poate identifica modificări interstițiale pulmonare semnificative și la pacienți fără simptome respiratorii și cu parametri funcționali în limite normale. De aceea, screening-ul afectării pulmonare interstițiale include evaluarea clinică, explorarea funcțională respiratorie complexă și examenul HRCT toracic.

Diagnosticul de PID-SSc se bazează pe următoarele elemente:

- Modificări HRCT pulmonare interstițiale difuze constând în diverse elemente:
 - o opacități de tip reticular, bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune cu sau fără leziuni de „fagure de miere” **sau**
 - o opacități de tip „geam mat”/condensare alveolară cu opacități de tip reticular și bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune suparaadăugate
- Simptome respiratorii: pot fi prezente dispnee de efort, tuse seacă. Pacienții pot prezenta modificări HRCT de PID-SSc și în absența simptomelor respiratorii; de asemenea tusea în sclerodermie poate avea și cauze diferite (ex. boala de reflux)
- Auscultație pulmonară: se pot ausculta raluri crepitante fine bazal bilateral la sfârșitul inspirului, deși auscultația poate fi normală
- Probele funcționale ventilatorii: se poate observa sindrom restrictiv cu reducerea capacității vitale forțate (CVF) și a capacității pulmonare totale (CPT) față de limita inferioară a normalului, și alterarea difuziunii alveolo-capilare cu reducerea DLCO față de limita inferioară a normalului. Pacienții pot prezenta modificări HRCT și simptome respiratorii chiar cu menținerea unei spirometrii normale. De asemenea, alterarea DLCO poate fi cauzată și de modificările vasculare pulmonare din sclerodermie.
- Elemente suplimentare: testul de mers 6 minute poate arăta o scădere a toleranței la efort și poate cuantifica scăderea saturației în oxigen (SaO₂) și apariția dispneei la efort și permite monitorizarea pacientului.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

A. Pneumopatii interstițiale difuze – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)

1. Criterii de includere în tratamentul cu nintedanib (criteriul d. se aplică după caz):

- a. Adult (>18 ani);
- b. Diagnostic de pneumopatie interstițială difuză – fenotip fibrozant progresiv;
- c. Obiectivarea progresivității fibrozei;
- d. Răspunsul insuficient la tratamentul de primă linie (dacă acesta există sau este aplicabil), de exemplu:
 - tratamentul cortizonic (singur sau în asociere cu imunosupresoare) în sarcoidoză;
 - evitarea expunerii la agentul etiologic și tratament cortizonic în pneumonita de hipersensibilitate;
 - tratamentul cortizonic/imunosupresor în colagenozele cu afectare interstițială pulmonară.

2. Criterii de excludere:

- a. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
- b. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
- c. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- d. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
- e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

B. Pneumopatia interstițială difuză asociată sclerodermiei – (PID-SSc)

Pacienții cu sclerodermie la care examenul HRCT evidențiază modificări de tip interstițial pot beneficia de tratament dedicat afectării pulmonare (cu nintedanibum asociat sau nu cu alte mijloace terapeutice – micofenolat mofetil, ciclofosfamida, tocilizumab) în următoarele situații (tratament de primă linie):

- a. Pacienți cu PID-SSc sever de la data identificării afectării pulmonare (una din):
 - Pacienți cu extensie moderată sau severă a leziunilor pe HRCT
 - Pacienți care prezentau simptome respiratorii sau alterare a parametrilor funcționali ventilatori cu minim 6 luni anterior datei examenului HRCT care evidențiază anomalii interstițiale pulmonare
- b. Pacienți cu PID-SSc ușor dar cu risc de progresie
 - Pacienți cu modificări imagistice limitate, dar care asociază unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc:
 - Vârsta peste 60 de ani
 - Sex masculin
 - Formă cutanată difuză recentă
 - Ac anti SCL70 pozitivi
 - Sindrom biologic inflamator asociat

Pentru pacienții cu leziuni limitate pe HRCT și care nu au factori de risc de progresie, este necesară monitorizarea evoluției clinice respiratorii, funcționale și imagistice la 6-12 luni, pentru a surprinde progresia fibrozei pulmonare (vezi Progresivitatea fibrozei la PID-FFP), caz în care au indicație de tratament cu nintedanib.

Decizia de inițiere a tratamentului și alegerea tratamentului de primă linie pentru PID-SSc (nintedanib, micofenolat mofetil, ciclofosfamidă, tocilizumab etc) se va face prin colaborare între medicul reumatolog și pneumolog. Nintedanib poate fi asociat cu un medicament imunosupresor.

1. Criterii de includere în tratamentul cu nintedanib:

- a. Adult (>18 ani);
- b. Diagnostic de PID asociat sclerodermiei;
- c. Una din:
 - PID-SSc sever de la data identificării
 - PID-SSc ușor cu risc de progresie Pacienți cu PID-SSc cu semne de progresivitate a fibrozei

2. Criterii de excludere:

- a. Intoleranță la nintedanibum sau excipienți, arahide sau soia
- b. Sarcină în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
- c. Insuficiența hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B, C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)
- d. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
- e. Utilizare concomitentă cu ketoconazol, eritromicină, ciclosporină

III. Tratamentul cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

Durata tratamentului: Nintedanibum se administrează pe o perioadă nedefinită. Tratamentul va fi oprit în caz de efecte secundare semnificative care nu răspund la scăderea dozei precum sau în cazul în care medicul curant consideră că tratamentul nu este eficient.

Efecte secundare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra potențialelor efecte secundare și de a obține confirmarea în scris a acestei informări.

IV. Contraindicații:

- Hipersensibilitate la nintedanibum, excipienți, arahide sau soia;
- Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N);
- Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min);
- Afecțiuni congenitale cu risc hemoragic;
- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale;
- Accident vascular cerebral recent;
- Ischemie miocardică acută (dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea);
- Perforația gastrică sau intestinală (nu se permite reluarea tratamentului).

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung;
- Se oprește tratamentul cu nintedanibum înaintea oricărei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat;
- Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial.

Tratamentul cu nintedanibum poate fi asociat cu corticosteroizi, imunosupresoare sau alte tipuri de medicamente adaptate fiecărui pacient în parte.

VI. Monitorizarea tratamentului.

Este obligația medicului curant. Ea constă în:

- Evaluare clinică și biologică (transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni;
- Evaluare funcțională respiratorie la 3-6 luni (minim spirometrie și DLco);
- Evaluare imagistică - cel puțin o dată la 2 ani prin examen HRCT.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu nintedanibum:

- Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul contrar indicației medicale.
- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament care nu răspunde la scăderea dozei sau în cazul unui efect considerat insuficient.
- Refuzul pacientului de a efectua investigațiile necesare monitorizării PID-FFP (vezi paragraful monitorizare).

VIII. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat, continuat și monitorizat de medicii în specialitatea pneumologie și reumatologie.

Modalități de prescriere:

Medicul curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere / excludere);
2. Raportul HRCT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie;
3. Raportul anatomo-patologic (dacă este cazul);
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco);
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere;
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat (Anexa nr.1)*;
7. Fișa pacientului cu PID-FFP (Anexa nr. 2).

*Consimțământul informat este obligatoriu la inițierea tratamentului, precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat, care face parte integrantă din dosarul pacientului.

Anexa nr. 1**CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT AL PACIENTULUI CU PNEUMOPATIE INTERSTIȚIALĂ DIFUZĂ – FENOTIP FIBROZANT PROGRESIV SAU CU PNEUMOPATIE INTERSTIȚIALĂ DIFUZĂ ASOCIATĂ SCLERODERMIEI**

Subsemnatul/Subsemnata..... CNP.....
 Domiciliat/ă în localitatea, Str....., nr
, bl....., sc, et, ap, sector/județ, telefon
, având diagnosticul de
 declar că sunt de acord să urmez tratamentul cu Nintedanibum.

Ați fost diagnosticat/diagnosticată de către medicul dumneavoastră curant cu **pneumopatie interstițială difuză – fenotip fibrozant progresiv (PID-FFP)**. Aceasta este o boală cronică, caracterizată prin îngroșarea/cicatrizarea țesutului pulmonar. Această îngroșare cuprinde pereții alveolelor, ceea ce îngreunează intrarea oxigenului în sânge. Oxigenul insuficient și plămânul modificat duc la respirație grea (la început mai ales la efort) și tuse seacă.

Această boală are nevoie de multe teste pentru a obține un diagnostic corect și necesită urmărire permanentă. Cele mai importante investigații sunt: computerul tomograf cu înaltă rezoluție, explorarea funcțională respiratorie complexă (inclusiv cu factor de transfer prin membrana alveolo-capilară), gazometria, testul de mers 6 minute, bronhoscopia cu lavaj bronhiolo-alveolar și chiar biopsia pulmonară (aceste investigații variază de la caz la caz).

Fiecare pacient diagnosticat cu această boală are o evoluție unică a bolii: cu perioade de stabilitate, alții cu agravare rapidă a bolii sau cu agravare lentă în timp. Sunt lucruri pe care le poți face pentru a menține starea de bine: oprirea fumatului, vaccinarea antigripală, antipneumococică și antiSARS-CoV2, menținerea unei greutatei adecvate, urmărirea saturației sângelui la domiciliu cu ajutorul unui dispozitiv numit pulsoximetru (se fixează pe deget și măsoară saturația oxigenului care ar trebui să fie peste 90%). Dacă această saturație scade la valori la care medicul dumneavoastră consideră necesar, se poate suplimenta nivelul de oxigen prin oxigenoterapie cronică la domiciliu. Boala dumneavoastră poate evolua sever și poate necesita, la un moment dat, transplant pulmonar.

Medicamentul despre care discutăm în acest consimțământ a fost dovedit eficient în această boală, el putând stopa declinul bolii și prelungi viața.

Pentru a putea lua acest medicament trebuie să cunoașteți riscurile și beneficiile pentru a putea lua o decizie în cunoștință de cauză. Acest proces este cunoscut sub denumirea de “consimțământ exprimat în cunoștință de cauză”. Citiți cu atenție informațiile și discutați-le cu oricine doriți. Aceasta persoană poate fi o rudă sau un prieten apropiat. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului pneumolog sau asistentei medicale specializate. Odată ce veți fi informat despre riscurile și beneficiile acestui tratament și despre analizele și controalele necesare pentru a putea beneficia în continuare de el, veți fi rugat să semnați acest formular de consimțământ exprimat în cunoștință de cauză pentru a vă putea include în program. Decizia dumneavoastră de a lua acest tratament este voluntară. Acest lucru înseamnă că puteți urma acest tratament dacă doriți sau puteți să refuzați dacă nu doriți. Acordul sau refuzul de a urma acest tratament prin program nu vă va afecta îngrijirea medicală. De asemenea, puteți opri tratamentul și activitățile legate de el în orice moment, fără justificare. Dacă alegeți să nu urmați acest tratament puteți discuta cu medicul dumneavoastră despre îngrijirea medicală obișnuită sau despre alte tratamente pentru **PID-FFP**.

Dacă, în orice moment în timpul tratamentului, manifestați orice simptome neobișnuite, vă rugăm să vă adresați medicului pneumolog sau asistentei specializate.

Este posibil ca pe parcursul tratamentului să aflăm lucruri noi pe care trebuie să le cunoașteți. De asemenea, putem afla eventualele motive pentru care ați putea opri tratamentul. În acest caz, veți fi informat cu privire la orice date noi. Puteți decide, apoi, dacă doriți să luați în continuare tratamentul. Medicul pneumolog poate decide oprirea tratamentului din orice motiv justificat. Iată câteva exemple de motive pentru care ar trebui să întrerupeți tratamentul:

- Tratamentul nu este eficient
- Continuarea administrării tratamentului ar fi nocivă pentru dumneavoastră
- Nu respectați instrucțiunile
- Rămâneți însărcinată
- Programul este anulat

Dacă hotărâți să opriți tratamentul și controalele necesare, trebuie să comunicați acest lucru medicului pneumolog.

Tratamentul prescris prin acest program se numește Nintedanib. Denumirea comercială a medicamentului este Ofev. Este o capsulă gelatinoasă, moale, de culoarea piersicii cea de 100 mg și de culoare maro cea de 150 mg. Fiecare capsulă poate conține 100 mg și respectiv 150 mg de nintedanib. Tratamentul acesta trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști pneumologi sau reumatologi. Trebuie să luați acest tratament conform instrucțiunilor și nu trebuie folosit la nimic altceva.

Doza zilnică este de 150 mg de două ori pe zi. Dacă această doză nu este tolerată, se recomandă 100 mg de două ori pe zi. Nintedanibul se administrează pe o perioadă nedefinită. În caz de reacții adverse, dozele pot fi ajustate sau oprite temporar până la dispariția reacției. Dacă tratamentul cu 100 mg de două ori pe zi nu poate fi tolerat, atunci tratamentul se oprește. Capsulele trebuie luate cu alimente, înghițite întregi, cu apă și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Se contraindică acest medicament dacă aveți hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia.

Reacții adverse posibile:

- **Reacții gastro-intestinale:** greață, vărsături, diaree. Este importantă administrarea medicației împreună cu alimentația. Personalul medical trebuie anunțat pentru scăderea dozelor sau oprirea momentană a medicației și reintroducerea ei după dispariția simptomelor.
- **Afectarea funcției ficatului:** în cazul creșterii valorilor enzimelor de citoliză hepatică (TGO, TGP), fosfataza alcalină, gama glutamiltransferaza cu sau fără creșterea valorii bilirubinei, trebuie anunțat medicul curant și acesta va lua decizia ajustării/opririi tratamentului conform recomandărilor. Dacă aveți insuficiență hepatică doza poate fi redusă sau nu poate fi luat deloc acest medicament, în funcție de decizia medicului. Datorită acestei posibile reacții adverse sunt necesare analize ale funcției hepatice înainte de începerea tratamentului și ulterior periodic.
- **Hemoragia:** administrarea acestui medicament se poate asocia cu un risc crescut de hemoragie. Trebuie să anunțați medicul înainte de începerea tratamentului dacă luați medicamente anticoagulante (pentru “subțierea sângelui”).
- **Evenimente tromboembolice arteriale:** Se impune prudență la administrarea medicamentului dacă aveți risc cardiovascular crescut. Se poate chiar întrerupe tratamentul dacă apar semne și simptome de ischemie miocardică acută: durere sau presiune la nivelul pieptului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului, brațului, bătăi rapide ale inimii, respirație dificilă, greață, vărsături.
- **Tromboembolie venoasă:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut. Anunțați medicul dacă aveți durere, umflare, înroșire, senzație de căldură la nivelul unui membru.

- **Perforații gastro-intestinale:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului ar putea fi un risc crescut de perforație gastro-intestinală. Anunțați medicul dacă ați avut o intervenție chirurgicală recentă în zona abdominală, medicamentul trebuie administrat la peste o lună. De asemenea trebuia anunțat medicul în caz de durere severă la nivelul abdomenului, febră, vărsături, rigiditate abdominală.
- **Hipertensiune arterială:** deoarece acest medicament poate crește tensiunea arterială, se recomandă măsurarea tensiunii arteriale periodice. De asemenea se impune prudență dacă aveți intervalul QTc prelungit.
- **Complicații ale vindecării plăgilor:** din cauza mecanismului de acțiune al medicamentului, vindecarea plăgilor poate fi afectată.
- **Reacții alergice:** anunțați medicul dacă aveți alergii cunoscute la soia sau arahide.

Alte atenționări:

- Poate provoca afectare fetală la om. Dacă sunteți femeie la vârsta fertilă, trebuie să evitați să rămâneți însărcinată pe perioada tratamentului prin măsuri contraceptive adecvate (inclusiv metode contraceptive de barieră, deoarece nu a fost investigat efectul nintedanibului asupra eficacității contraceptivelor orale);
- Are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de aceea se recomandă prudență;
- Ar putea produce trombocitopenie;
- Poate interacționa cu alte medicamente: ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc. Trebuie anunțat medicul în cazul administrării altor medicamente.

Monitorizarea tratamentului se va efectua:

- Examen clinic și analize de sânge periodice conform indicațiilor;
- Probe funcționale respiratorii la interval de 3-6 luni;
- Computer tomograf de înaltă rezoluție cel puțin o dată la 2 ani.

Am fost informat asupra importanței și consecințelor administrării acestei terapii.

Am fost informat că există o probabilitate ca tratamentul să nu fie eficace.

Declar că sunt de acord cu instituirea acestui tratament și cu toate examenele clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficace.

Declar că sunt de acord să urmez instrucțiunile medicului, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Mă oblig să anunț medicul curant în cazul în care trebuie să iau alte medicamente decât cele prescrise de acesta (ex ketoconazol, eritromicină, ciclosporină, rifampicină, carbamazepină, fenitoină, sunătoare etc).

Declar că sunt de acord cu întreruperea tratamentului în cazul apariției reacțiilor adverse care nu pot fi gestionate prin reducerea dozelor sau lipsei de răspuns terapeutic.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitara unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Va rugam sa raspundeți la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?

DA / NU

2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?

DA / NU

3. Sunteți de acord sa urmați acest tratament?

DA / NU

4. Ați înțeles ca reacțiile adverse ale acestui tratament (cum ar fi greața, vărsăturile, diareea, oboseala, anorexia, durerile abdominale, fenomenele trombocite) pot avea consecințe asupra sănătății dumneavoastră și pot impune oprirea tratamentului?

DA / NU

În cazul în care aveți reacții adverse puteți suna la medicul curant Dr.

Tel..... sau la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor
Medicale din România

Adresa: Str. Aviator Sănătescu 48, Sector 1, București, Cod 011478, Tel: 021-317.11.00; 021-317.11.01; 021-317.11.02; 021-317.11.04; 021-316.10.79; 0757.117.259. Fax: 021-316.34.97 Email: adr@anm.ro

Nume și prenume pacient

Data

Semnătură pacient

Nume și prenume medic

Data

Semnătură medic

Anexa nr. 2

Fișa Pacientului cu Pneumopatie Interstițială Difuză – Fenotip Fibrozant Progresiv

Nume Pacient		Varsta:		ani
CNP				
Adresa			<input type="checkbox"/> Urban	<input type="checkbox"/> Rural
Telefon				
Medic curant				

DIAGNOSTIC:
Data diagnostic: ___ / ___ / ___
Deces? <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da Data deces: ___ / ___ / ___

Date clinice:	G = ___ Kg	T = ___ cm	IMC = ___
Debutul simptomelor (luni anterior): ___			

Dispnee de efort	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da	mMRC =	Hipocratism	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Tuse	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Raluri in velcro	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Febra	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Miopatie	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Dureri toracice	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Poliartralgii	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Wheezing	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Deformari articulare	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Fatigabilitate	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Sdr. Raynaud	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Anxietate	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Eritem nodos	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Modificari ORL	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da		Modificari cutanate	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da
Tulburari de vedere	<input type="checkbox"/> nu <input type="checkbox"/> da			

Antecedente familiale? <input type="checkbox"/> Nu <input type="checkbox"/> Da: _____

Istoric fumat / noxe respiratorii / medicatieIstoric fumat Niciodata Fumator activ Ex-fumator _____ pachete-an

data start

___/___/___

data stop

___/___/___

Noxe respiratorii Nu Da: _____ Durata: _____**Medicamente folosite pe termen lung:****Medicatie cu potential toxic pulmonar?** *amiodarona, busulfan, ciclofosfamida, metotrexat, IEC, aspirina, sarurile de aur, penicilamina, nitrofurantoin, sulfasalazina, statine, droguri...**(<http://www.pneumotox.com>)* Nu Da**Pneumoalergeni**

Profesia _____ HOBBY: _____

Locuinta (in care au aparut simptomele): mucegai, inundatii, sera de flori, baie cu cada,
 perdea de dus, aer conditionat, nebulizator, pisica, peme/pilote cu pufPasari: sunteti crescator _____, aveti contact ocazional _____, ati observat simptome in contact cu
pasarii sau curand dupa? _____ (porumbel, canari, papagali, gaini, rate, curcani etc)**PROFESIUNE:** textile _____, fan _____, fabricarea branzei _____, crescator pasari _____, crescator animale
_____, pielarie/tabacarie _____, ciupercarie _____, sticlaria _____, gradinarit cu insecticide/pesticide _____,
curatenie _____, prelucrarea lemnului _____, biblioteca sau arhiva _____ *Machine operator's lung*, *culegator de ciuperci*, *enzyme/detergent*, *lucrator in malt*, *vinificatie*
(*mucegai de struguri*), *soareci de laborator*, *scoici*. Ocazional: *balneoterapie*, *sauna*, *compost***Serologie pneumonite (Alergeni IgG-Specifice)**

Rezultate:

Plamanul crescatorilor de pasari: Proteine serice, pene si dejectii de: perusi, porumbel, pagal**Plamanul fermierului:** *Micropolyspora faeni*, *Thermoactinomyces*
vulgaris, *Aspergillus fumigatus*, *Dermatophagoides farinae*,
 Dermatophagoides pteronyssinus, *Fungi amestec*, *Cladosporium*
herbarum, *Stachybotrys atra*, *Candida albicans*, *Alternaria alternata***Alti alergeni:** _____

Laborator		
VSH:	<input type="text"/>	PCR: <input type="text"/> HLG: <input type="text"/>
Creatinina:	<input type="text"/>	Alte: <input type="text"/>
Markeri Imunologici	efectuat	Rezultate
ACS	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Receptor solubil IL2 (Sarcoidoza)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Ac anti MB glomerulara (Goodpasture)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
CIC (activitate boli autoimmune)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Anti GMCSF (Proteinoza alveolara)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Ac c-ANCA (Wegener)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Ac p-ANCA (Churg-Strauss, PAM)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Factor reumatoid (AR)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Ac-anti CCP (AR)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
ANA depistaj (IF)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Profil ANA (Imunoblot)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
<input type="checkbox"/> U1nRNP/Sm: (boala mixta)		<input type="checkbox"/> Jo-1: (dermatomiozita/polimiozita)
<input type="checkbox"/> Sm: (LES)		<input type="checkbox"/> Centromer: (CREST)
<input type="checkbox"/> SS-A (Ro): (Sjogren, LES)		<input type="checkbox"/> PCNA: (LES)
<input type="checkbox"/> Ro 52		<input type="checkbox"/> ds DNA: (LES)
<input type="checkbox"/> SS-B (La): (Sjogren, LES)		<input type="checkbox"/> nucleozomi: (LES)
<input type="checkbox"/> Scl-70: (Sclerodermie)		<input type="checkbox"/> histone: (LES indus medicamentos)
<input type="checkbox"/> PM/ScI: (Sclerodermie- Polimiozita/Dermatomiozita)		<input type="checkbox"/> proteina P-ribozomala: (LES)
		<input type="checkbox"/> AMA-M2
Profil Miozita (polimiozita/dermatomiozita/ sindrom antisintetaza)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>

Explorari functionale**SaO₂, Spirometrie**

Data efectuării	SaO ₂	CVF	VEMS	VEMS/CVF
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%
___/___/___	___%	___ L ___%	___ L ___%	___%

DLCO

Data efectuării	DLCO	CPT	VR
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%

Pletismografie

Data efectuării	CPT	VR	CRF
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%
___/___/___	___%	___%	___%

6MWT

Data efectuării	DISTANTA	SaO ₂ initial → final	Dispnee BORG initial → final	Fatigabilitate BORG initial → final
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___
___/___/___	___ m ___%	___% → ___%	___ → ___	___ → ___

Radiografie Torace		Data efectuării: ____ / ____ / ____
<input type="checkbox"/> Opacitati reticulare bilateral	<input type="checkbox"/> Macronoduli	<input type="checkbox"/> Pleurezie
<input type="checkbox"/> Procese de condensare	<input type="checkbox"/> Micronoduli	<input type="checkbox"/> Pneumotorax
<input type="checkbox"/> Geam mat	<input type="checkbox"/> Adenopatii hilare	
Distributie/Localizare:		
Observatii:		

CT Torace		Data efectuării: ____ / ____ / ____
HRCT? <input type="checkbox"/> da (sectiuni sub 2 mm) <input type="checkbox"/> nu		
Pattern HRCT	<input type="checkbox"/> UIP	da / nu - anomalii de tip reticular da / nu - fagure de miere ± bronșiectazii de tractiune da / nu - distributie predominant subpleurala si bazala da / nu - absenta caracteristicilor non UIP
	<input type="checkbox"/> UIP posibil	da / nu - anomalii de tip reticular da / nu - distributie predominant subpleurala si bazala da / nu - absenta caracteristicilor non UIP
	<input type="checkbox"/> Non-UIP	da / nu - distributie predominant in zonele pulmonare mijlocii sau superioare) da / nu - distributie predominant peribronhovasculara da / nu - anomalii ground-glass extensive (> anomalii reticulare) da / nu - micronoduli diseminati (predominant in lobii superiori) da / nu - chiste individuale (multiple, la distanta de zonele de fagure de miere) da / nu - aspect difuz mozaicat / air trapping (bilateral, > de 3 lobi) da / nu - procese de condensare (segmente sau lobi)
	<input type="checkbox"/> NSIP(<input type="checkbox"/> coelular / <input type="checkbox"/> fibrotic) <input type="checkbox"/> DIP <input type="checkbox"/> RB <input type="checkbox"/> OP <input type="checkbox"/> DAD <input type="checkbox"/> LIP <input type="checkbox"/> Boala multichistica <input type="checkbox"/> Crazy Paving <input type="checkbox"/> Mozaic <input type="checkbox"/> Adenopatii mediastinale	
<input type="checkbox"/> Alt pattern	Descriere:	

Lavaj bronhiolo-alveolar Data efectuării: ____ / ____ / ____

Volum instilat ____ Volum recuperat ____

Nr. Celule ____ x 10⁶, Macrofage ____ %, Limfocite ____ %, Eozinofile ____ %, Neutrofile ____ %, Siderofage ____ %, CD4/CD8 ____ CD1 ____

Alte: _____

Scor GOLDE: 0 1 2 3 4

Concluzii:

Biopsie

neefectuata: refuzul pacientului boala foarte severa comorbiditati
 boala usoara/stabila (nu justifica biopsia) nu este necesara (diagnostic evident)
 alt motiv: _____

efectuata: Data efectuării: ____ / ____ / ____

TRANSBRONSICA: PULMONARA ADENOPATIE EBUS
 CRIOBIOPSIE
 MEDIASTINOSCOPIE
 BIOPSIE PULMONARA CHIRURGICALA

HISTOLOGIE:

Evaluare HTP

Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism
Data: ___ / ___ / _____	PSAP = _____ mmHg	<input type="checkbox"/> Ecocardiografic / <input type="checkbox"/> Cateterism

Comorbiditati / Complicatii / Exacerbari

Diagnostic	data diagnostic	tratament / management
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	
	___ / ___ / _____	

EVALUARE MULTIDISCIPLINARA

Data evaluare: ___/___/_____

DIAGNOSTICUL stabilit prin CONSENS:

Gradul de confidenta:

Diagnostice diferitele:

Comportamentul clinic al bolii: Reversibila, autolimitanta Reversibila cu risc de progresie Stabila cu afectare reziduala Progresiva, ireversibila cu potential pentru stabilizare Progresiva, ireversibila sub tratament

Recomandari:

Investigatii suplimentare:

Monitorizare:

Tratament:

Tratament PID

OLD

 Nu / Da

data start

___/___/_____

durata (h/zi)

Reabilitare

 Nu / Da

data start

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

data stop

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

___/___/_____

Propunere transplant?

 Nu DaIncluderea pacientului pe lista de așteptare: Evidențe imagistice sau histopatologice de UIP și unul dintre următoarele criterii: DLco < 39% din prezis ↓ CVF > 10 % în ultimele 6 luni Desaturare sub 88 % la 6MWT HRCT honeycombing > 50% din parenchimul pulmonar

Medicatie recomandata (doza, reactii adverse)

Evolutie

<p>___/___/___</p> <p>Programare control ___/___/___</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/___</p> <p>Programare control ___/___/___</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/___</p> <p>Programare control ___/___/___</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/___</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar

<p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/_____</p> <p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/_____</p> <p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/_____</p> <p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/_____</p> <p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare
<p>___/___/_____</p> <p style="text-align: right;">Programare control ___/___/_____</p>	<input type="checkbox"/> Ameliorare <input type="checkbox"/> Stationar <input type="checkbox"/> Agravare

16. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 318 cod (B06AC05): DCI LANADELUMABUM

1. Indicație terapeutică

Lanadelumabum este indicat pentru prevenirea de rutină a episoadelor recurente de angioedem ereditar (AEE) la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste.

Definiție

AEE este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în marea majoritate a cazurilor (AEE tipul 1 și 2) de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH) (AEE-C1-INH), o serin protează cu rol în inhibarea sistemului complement și de contact. În tipul 3 de AEE valorile serice ale C1-INH sunt normale (AEE-nC1-INH), iar tabloul clinic, aproape identic cu cel din AEE tipul 1 și 2, este determinat de mutații survenite la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6. În unele cazuri de AEE-nC1-INH cauza rămâne necunoscută.

Clinic, AEE se manifestă prin episoade recurente de edem subcutanat dureros localizat, atacuri dureroase abdominale recurente și obstrucție a căilor respiratorii superioare.

Atacurile cutanate sunt cele mai frecvente. De obicei disconfortul și durerea împiedică pacientul să-și poată continua viața în ritmul dintre atacuri. Nu necesită spitalizare, dar pacienții lipsesc de la muncă și școală, unii până la 100 de zile pe an.

Atacurile abdominale se manifestă cu durere severă, ocluzie intestinală, greață, vărsături, uneori diaree și deshidratare. Frecvent necesită spitalizare, iar dacă nu sunt recunoscute se soldează cu intervenții chirurgicale inutile, atacul fiind asemănător abdomenului acut chirurgical.

Edemul facial se complică în 30% din cazuri cu edem al căilor respiratorii superioare și risc de asfixiere prin edem laringian. Mortalitatea pacienților netratați cu AEE este de aproximativ 30%.

Atacurile de AEE apar imprevizibil și au localizare aleatoare. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-4 atacuri pe lună. Netratate, atacurile durează 2-8 zile. Între atacuri pacientul este asimptomatic.

Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale, a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin modificările specifice de laborator.

Anamneza familială: este pozitivă în 75% din cazuri. În 25% din cazuri apar mutații de novo (spontane).

Simptomele caracteristice bolii sunt: a) episoade recurente de angioedem fără urticarie și/sau b) dureri abdominale colicative asociate cu greață, vărsături și/sau diaree și/sau c) edem de căi respiratorii superioare.

Scăderea nivelului seric de C4 și C1-INH (dozare proteică și/sau activitate) confirmă diagnosticul de AEE tip 1 și 2.

În subtipurile de AEE cu valori normale de C1-INH (tipul 3) diagnosticul este stabilit prin testare genetică (identificarea mutației de la nivelul genei factorului de coagulare FXII, a angiopoietinei1, a plasminogenului, a kininogenului1, a mioferlinei sau a genei HS3OST6).

II. Criterii de includere în tratament

În programul de tratament cu Lanadelumab pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de către Centrul de Expertiză de AEE și înregistrați la Centrul de Expertiză de AEE. În vederea includerii în tratament, se va solicita consimțământul pacientului (anexa nr 1).

Conform raportului de evaluare a tehnologiilor medicale, pot fi incluși pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu diagnosticul confirmat de angioedem ereditar cu adresabilitate pentru pacienții care întrunesc următorul criteriu: sunt prezente 2 sau mai multe atacuri semnificative clinic *într-un interval de 8 săptămâni în pofida terapiei simptomatice de urgență*.

Recomadarea tratamentului cu Lanadelumab se va face individualizat, luând în considerare, la fiecare pacient în parte, activitatea bolii, calitatea vieții pacientului și controlul bolii cu medicația de urgență și/sau medicația profilactică administrată.

Inițierea tratamentului se va face pe baza scrisorii medicale eliberate de Centrul de Expertiză, care va fi reînnoită anual.

În primul an de tratament eficiența și continuarea acestuia va fi reevaluat și reavizat de către Centrul de Expertiză de AEE, inițial la 3 luni după începerea tratamentului, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

III. Criterii de excludere din tratament

Nu beneficiază de tratament cu Lanadelumab pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau excipienții produsului.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Lanadelumab la pacienții cu AEE-nC1-INH.

Deoarece există doar un număr limitat de cazuri cu administrarea Lanadelumab în perioada de sarcină, se recomandă evitarea utilizării lui în timpul sarcinii

În rarele cazuri în care răspunsul la Lanadelumab nu este satisfăcător, este necesară revizuirea indicației.

Contraindicații:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

IV. Mod de administrare

Lanadelumab este un anticorp monoclonal integral uman (IgG1/lanț ușor - κ), care inhibă activitatea proteolitică a kalikreinei plasmatic active. Activitatea crescută a kalikreinei plasmatic cauzează episoade de angioedem la pacienții cu AEE prin proteoliza kininogenului cu masă moleculară mare

(HMWK) cu generarea de HMWK clivat (cHMWK) și bradikinină. Bradikinină este mediatorul principal în AEE.

Lanadelumab oferă un control susținut al activității kalikreinei plasmatice și, prin urmare, limitează generarea de bradikinină la pacienții cu AEE.

Lanadelumab se prezintă sub formă de soluție injectabilă în seringă preumplută, care conține 300 mg substanță activă în 2 ml soluție.

Lanadelumab este destinat doar pentru administrare subcutanată, la nivelul abdomenului, coapselor și partea supero-externă a brațelor. Se recomandă alternarea locului de injectare.

Lanadelumab poate fi precris și administrat de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE.

Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu și/sau de auto-administrare pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul expert în tratamentul AEE, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat, și să verifice la intervale regulate, modul de administrare al tratamentului.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentului, se va nota numărul lotului după fiecare administrare.

V. Doze:

Doza inițială recomandată este de 300mg lanadelumab la interval de 2 săptămâni.

La pacienții care sunt în stare stabilă și în timpul tratamentului nu mai prezintă atacuri, poate fi luată în considerare o reducere a dozei de 300mg Lanadelumab la intervalul de 4 săptămâni, în special la pacienții cu greutate redusă.

În primul an de tratament Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va decide continuarea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și ulterior anual sau ori de câte ori este nevoie.

Observație!

Lanadelumab se administrează doar pentru prevenția de rutină a episoadelor acute de AEE și NU este destinat tratamentului episoadelor acute de AEE, astfel încât pe tot parcursul tratamentului curativ de lungă durată pacientul trebuie să aibă la dispoziție medicație de urgență/de tratament al atacurilor (Icatibant, C1-INH derivat din plasmă sau recombinant) și acesta va fi administrat la nevoie. În caz de indisponibilitate al acestora se va administra plasma proaspăt congelată.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției. În cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la tratamentul specific utilizat, se va lua în considerare intubarea traheală sau traheotomia.

VI. Prescriere și monitorizarea tratamentului

Lanadelumab poate fi prescris de medicul specialist alergolog, pediatru, dermatolog, de genetica medicală, medicină internă sau medicul de familie, pe baza scrisorii medicale eliberate de către Centrul de Expertiză de AEE. Această scrisoare medicală are termen de valabilitate de 1 an.

Inițial se va prescrie doza de Lanadelumab necesară pentru 1 lună de tratament, cu prelungirea acesteia în funcție de durata tratamentului (din 3 în 3 luni).

În primul an de tratament, Centrul de Expertiză de AEE va reevalua eficiența tratamentului și va indica continuarea/intreruperea acestuia, inițial la 3 luni de la începerea utilizării medicației, apoi la 6 luni și apoi anual sau ori de câte ori este nevoie.

Anexa 1

CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Subsemnata/ul....., CNP:
 Domiciliat/ă în str., nr., bl, sc, et, ap,
 sector, localitatea....., județul.....
 telefon....., având diagnosticul
 sunt de acord să urmez tratamentul cu
 Am fost informat/ă asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Mă declar de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Mă declar de acord să urmez instrucțiunile medicului curant, să răspund la întrebări și să semnez în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Vă rugăm să răspundeți la întrebările de mai jos încercuind răspunsul potrivit:

1. Ați discutat cu medicul curant despre tratamentul pe care îl veți urma?

DA / NU

2. Ați înțeles care sunt beneficiile și riscurile acestui tratament?

DA / NU

3. Ați luat cunoștință despre reacțiile adverse ale acestui tratament?

DA / NU

4. Sunteți de acord să urmați acest tratament?

DA / NU

Numele/prenumele pacientului (completați cu majuscule):

Data: Semnătura pacientului:"

17. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 332 cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

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

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

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

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

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

* inclusiv pacienți cu status IGHV nemutat

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

III. CRITERII DE EXCLUDERE

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

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

IV. TRATAMENT:

Forma de prezentare

Capsule, comprimate filmate, concentrație 100 mg

Doze

monoterapie - doza de acalabrutinib recomandată este de 100 mg de două ori pe zi, administrate oral. Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

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

Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:

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

Mod de administrare

Acalabrutinib este indicat pentru administrare orală.

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

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.

Ajustarea dozelor

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

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

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

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

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

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

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic:

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

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

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

Dacă este necesar tratamentul cu un medicament care scade aciditatea gastrică, se va lua în considerare un medicament antiacid (precum carbonatul de calciu) sau un antagonist al receptorilor histaminergici H2 (de exemplu, ranitidină sau famotidină).

În cazul utilizării medicamentelor antiacide, intervalul între administrările medicamentelor trebuie să fie de cel puțin 2 ore. În cazul utilizării de antagoniști ai receptorilor histaminergici H2, acalabrutinib capsule trebuie administrat cu 2 ore înainte (sau la 10 ore după) antagonistul respectiv.

- Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu acalabrutinib.
- Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu acalabrutinib și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.
- Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod impredictibil concentrațiile plasmatice de acalabrutinib.

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

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

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

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

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

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

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu acalabrutinib se întrerupe:

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

² După o analiză atentă beneficiu-risc

VIII. PRESCRIPTORI

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

18. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 7 cod (H005E): ACROMEGALIE ȘI GIGANTISM

I. Criterii de diagnostic:

1. Examen clinic endocrinologic: manifestări clinice tipice de acromegalie și/sau afecțiuni asociate: hiperhidroza, artralгии, astenie, cefalee, extremități în curs de lărgire; hipertensiune arterială, diabet zaharat, sindrom de apnee în somn, sindrom de tunel carpian; semne date de expansiunea tumorii hipofizare: sindrom neurooftalmic, cefalee, semne de insuficiență hipofizară etc.
2. Determinarea hormonului de creștere (GH) în cursul probei de toleranță orală la glucoză (OGTT) sau media GH seric bazal, minim 4 determinări la interval de 4 ore (la pacienții diabetici)
3. Determinarea insulin-like growth factor (IGF1) cu referință față de grupele de vârstă și sex din România.
4. Imagistica - ideal rezonanță magnetică nucleară (IRM), sau tomografie computerizată (CT) hipofizară, sau de regiunea suspectată de tumoră secretantă de GH/GHRH, preferabil cu substanță de contrast.
5. Examen histopatologic ± imunohistochimie.

Diagnosticul pozitiv de acromegalie activă se pune pe baza semnelor clinice și se certifică prin GH nesupresibil sub 0,4 ng/ml în cursul OGTT și IGF1 crescut pentru vârstă și sex (vezi punctul 3 anterior). În cazul pacienților cu diabet zaharat, în loc de OGTT se calculează media/24 h a GH bazal; o valoare peste 1 ng/ml confirmă acromegalia activă cu risc crescut pentru complicații.

Aceste cut-off-uri nu se aplică la pacienții cu vârsta sub 18 ani, la care rezultatele se vor interpreta în funcție de stadiul pubertar, vârstă și sex.

Există și cazuri de acromegalie cu discordanță între GH și IGF1, ceea ce nu exclude tratamentul bolii.

Diagnosticul etiologic se face prin imagistica tumorii hipofizare sau extrahipofizare, care în majoritatea cazurilor este un macroadenom hipofizar (diametru > 1 cm), rareori un microadenom.

Diagnosticul de certitudine este cel histopatologic, cu imunohistochimia care evidențiază celulele somatotrope.

II. Tratament

Obiective:

1. înlăturarea tumorii,
2. inhibarea hipersecreției de GH și normalizarea nivelurilor IGF-1,
3. prevenirea sau corectarea complicațiilor pentru a asigura o durată de viață egală cu a populației generale.

Metode terapeutice:

1. chirurgia tumorii hipofizare
2. tratamentul medicamentos (de scădere a secreției de GH, de scădere a IGF1)
3. radioterapia hipofizară

1. Chirurgia hipofizară transsfenoidală este tratamentul de elecție pentru:

- microadenoamele și macroadenoamele hipofizare secretante de GH neinvazive (fără extensie în sinusul cavernos sau osoasă)
- atunci când tumora determină simptome compresive, în absența contraindicațiilor.

În cazul macroadenoamelor, inclusiv celor cu extensie paraselară, a căror evoluție locală sau a căror secreție nu poate fi controlată medicamentos, reducerea volumului tumoral prin chirurgie hipofizară poate reprezenta o măsură necesară pentru controlul adecvat al bolii.

Chirurgia transsfenoidală poate fi repetată la pacientul cu rest tumoral intraselar.

Complicațiile chirurgiei transsfenoidale sunt rare și cuprind: fistula cu scurgere de lichid cefalorahidian, pareza oculomotorie tranzitorie, deteriorarea câmpului vizual, diabetul insipid postoperator, afectarea arterei carotide și epistaxisul (apar la mai puțin de 1% dintre pacienți).

Contraindicațiile chirurgiei sunt cardiomiopatia severă cu insuficiență cardiacă, boală respiratorie severă sau alte afecțiuni cu risc anestezic/chirurgical crescut.

Chirurgia transfrontală este foarte rar indicată.

2. Tratamentul medicamentos reprezintă prima sau a doua linie de intervenție terapeutică:

a) Agoniștii dopaminergici (Bromocriptina, Cabergolina). Monoterapia cu Cabergolina s-a dovedit a fi eficace la mai puțin de 10% dintre pacienți. Indicații:

- când pacientul preferă medicația orală
- la pacienți cu niveluri mult crescute ale prolactinei și/sau niveluri GH modest crescute și IGF-1 <2,5 x LSN (limita superioară a normalului).
- ca terapie adițională la pacienții parțial responsivi la o doză maximală de analogi de somatostatin sau combinație analog de somatostatin și Pegvisomant sau Pegvisomant în doză maximală
- doza de Cabergolină recomandată: 2 - 4 mg/săptămână.

Există dovezi că tratamentul cu doze mari de cabergolină pe perioade lungi de timp sunt asociate cu apariția disfuncțiilor valvulare cardiace. Deși la pacienții care primesc dozele convenționale din tumorile hipofizare nu s-au găsit valvulopatii, se recomandă ca pacienții care primesc Cabergolină pe o perioadă mai mare de 5 ani să fie monitorizați ecocardiografic anual prin efectuarea de ecocardiografie.

b) Analogii de somatostatin (octreotid, lanreotid, pasireotid) se leagă de receptorii de somatostatin, având efect antisecretor pentru GH și de reducere a volumului tumoral.

Octreotidul și Lanreotidul par a fi echivalenți din punctul de vedere al controlului simptomatologiei și al scăderii hipersecreției de GH.

Efecte adverse: abdominale în primele luni de tratament. Frecvent apar multipli calculi biliari mici și sediment biliar, dar rar se produce colecistită. Scăderea secreției de insulină cu agravarea diabetului poate surveni la unii dintre pacienți. Au existat câteva cazuri de pancreatită. La analogii de somatostatin de generația a II-a (Pasireotid), modificările metabolismului glucidic sunt mai frecvente și mai severe.

c) Antagonistul receptorului de GH (Pegvisomant) se leagă de receptorii celulari de suprafață ai hormonului de creștere, blocând legarea acestuia.

Pegvisomant este indicat în tratamentul pacienților adulți cu acromegalie, care au răspuns insuficient la metodele chirurgicale și/sau radioterapeutice și la care tratamentul adecvat cu analogi de somatostatină nu a dus la normalizarea concentrației de IGF1 sau nu a fost tolerat.

Poate fi administrat în monoterapie sau în combinație cu un agonist de somatostatin și/sau Cabergolină.

Efecte adverse: anomalii ale funcției hepatice, cefalee și artralgie. Precauții și atenționări: dimensiunile tumorii pot crește rar (< 2% din pacienți), posibil ca fenomen de rebound după oprirea analogului de somatostatină, sau, mai degrabă, datorită absenței tratamentului cu acesta.

3. Radioterapia hipofizară este o metodă de a treia linie terapeutică; este indicată la pacienții la care nu s-a obținut normalizarea nivelurilor hormonale prin chirurgie și tratament medicamentos, sau în cazul în care acestea nu sunt disponibile sau tolerate. Radioterapia poate fi luată în considerare în orice moment al terapiei după insuccesul chirurgiei transsfenoidale sau dacă intervenția chirurgicală este contraindicată.

Radioterapia stereotactică este preferată radioterapiei convenționale.

Eficacitatea și efectele adverse ale radioterapiei se monitorizează anual.

Complicațiile radioterapiei: insuficiență hipofizară, nevrită optică, complicații cerebrovasculare, creșterea riscului de apariție a unor tumori secundare.

Indiferent de tehnica aleasă, insuficiența hipofizară este cea mai frecventă complicație și se amplifică odată cu trecerea timpului, ajungând la rate de 25-50% după 5 ani. Un răspuns complet la radioterapie poate apărea abia după 10-15 ani de la intervenție.

PROTOCOL DE TRATAMENT

Indicații:

- Chirurgia transsfenoidală reprezintă prima opțiune la majoritatea pacienților, indiferent de mărimea tumorii, oferind șansa de vindecare a bolii. Ea poate fi practică și în vederea reducerii masei tumorale la acei pacienți la care invazia locală face puțin probabilă excizia în totalitate a masei tumorale;
- În cazul tumorilor cu sindrom neurooftalmic, apoplexie hipofizară (care necesită decompresie) sau hipertensiune intracraniană, chirurgia se practică cu prioritate.
- Indiferent de mărimea tumorii, în caz de sindrom sever de apnee de somn (documentat prin polisomnografie, cu indice apnee-hipopnee peste 30) sau insuficiență cardiacă cu debit cardiac crescut, se poate opta pentru tratament cu analogi de somatostatin până la normalizarea parametrilor clinici pentru maxim 6 luni, cu scopul de a reduce riscul operator.
- Postoperator, în cazul în care rezecția nu este completă și boala nu este controlată, se va opta pentru
 - administrarea de tratament medicamentos conform protocolului (agoniști dopaminergici, analogi de somatostatin, inclusiv pasireotid, Pegvisomant sau terapie combinată) sau
 - reintervenția chirurgicală sau
 - radioterapie .
- La pacienții cu contraindicații operatorii, precum și selecționat la acei pacienți la care terapia chirurgicală are puține șanse de reușite (de exemplu tumorile hipofizare mari, fără sindrom neurooftalmic, la care rata de succes a rezecției complete a tumorii este de sub 40%), se poate opta pentru terapia medicamentoasă conform algoritmului (analogii de somatostatina de generația I – vezi figura 1)

III. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

1. Categoriile de pacienți eligibili

Pacientul prezintă acromegalie** în evoluție și se încadrează în una din următoarele situații:

- A. Postoperator, în condițiile menținerii criteriilor de acromegalie activă, indiferent de mărimea tumorii restante
- B. Pacienții care au contraindicație chirurgicală motivată medical și specificată în dosarul medical al pacientului/foaia de observație sau selecționat pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică)
- C. Pacienți operați și iradiați, nevindecați după dubla terapie.
- D. La pacienții sub 18 ani indicația, schema de tratament și posologia vor fi individualizate.

* Cazurile vor fi supuse discuției în consiliile medicale din centrele universitare în care se face evaluarea, diagnosticarea și recomandarea terapiei (opinia comisiei de experți).

**Această indicație se codifică la prescriere prin codul 252 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Evaluări pentru inițierea tratamentului

Vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog dintr-o clinică universitară.

2.1. Evaluarea minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului (evaluări nu mai vechi de 6 luni):

A. Caracteristici clinice de acromegalie activă, certificate obligatoriu de:

- a. Supresia GH în test oral de toleranță la glucoză _ OGTT (75 g glucoză p.o. la adulți, respectiv 1,75 g/KgC, maxim 75 g la copii)

Data	0 min	30 min	60 min	120 min
Glicemia				
GH				

Interpretare: în acromegalia activă GH seric este peste 0,4 ng/ml în cursul OGTT, în toate probele. Acest test nu se va efectua la pacienții cu diabet zaharat.

- b. Curba de GH seric în 24 ore (minim 4 probe GH recoltate la intervale de 4 ore) va înlocui OGTT la pacienții cu diabet zaharat. Media GH pe 24 ore ≥ 1 ng/ml confirmă acromegalia activă.
- c. IGF1. Cel puțin două valori crescute, **în prezența tabloului clinic sugestiv**, susțin diagnosticul de acromegalie activă, indiferent de valoarea GH.

Postoperator, evaluarea hormonală (GH, IGF-1 conform protocolului) se va face după cel puțin 12 săptămâni de la intervenția chirurgicală.

Confirmarea masei tumorale hipofizare: diagnostic CT sau, preferabil IRM cu substanță de contrast, pentru localizare: intraselară/cu expansiune extraselară, dimensiuni: diametre maxime - cranial, transversal.

N.B. Absența restului tumoral la examenul imagistic postoperator în condițiile criteriilor a. b. sau c. prezente, nu exclude eligibilitatea la tratament.

B. Sinteza istoricului bolii cu precizarea complicațiilor (susținute prin documente anexate), a terapiei urmate și a contraindicațiilor terapeutice (susținute prin documente anexate).

2.2. Evaluări complementare (nu mai vechi de 6 luni) sunt necesare în dosarul pacientului pentru a preveni și evidenția complicațiile și a indica medicația adjuvantă.

- Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată (la pacienții diabetici), profil lipidic, transaminaze, uree, creatinină
- Dozări hormonale: prolactina, cortizol plasmatic bazal 8 - 9 a.m. fT4, TSH, gonadotropi + Estradiol (la femei de vârstă fertilă) sau gonadotropi + Testosteron 8 - 9 a.m. (la bărbați).
- Ex oftalmologic: FO, câmp vizual
- Electrocardiograma (EKG)
- Ecografie colecist

2.3. Evaluări suplimentare pentru depistarea eventualelor complicații:

- Consult cardiologic clinic, echocardiografie - criterii **pentru complicațiile cardiovasculare**
- **Colonoscopie** - criteriu pentru depistarea și tratarea polipilor colonici cu potențial malign
- Polisomnografie - criterii pentru depistarea și tratarea sindromului de apnee de somn.
- ecografie tiroidiană

IV. DOZE

LANREOTID (Lanreotidum PR/Lanreotidum AUTOGEL)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu Lanreotidum PR doză de 30 mg, în injectare intramusculară la 14 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg subcutanat la 56 zile. În condiții de eficiență scăzută la Lanreotidum PR 30 mg la 14 zile sau Lanreotidum Autogel la 56 zile timp de 3 luni, se va crește doza de Lanreotidum PR la 30 mg la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg la 28 zile.

OCTREOTID (Octreotidum LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu doză de 20 mg Octreotidum LAR administrat intramuscular la intervale de 4 săptămâni (28 zile), timp de 3 luni. În condiții de eficiență scăzută la această doză, se va administra Octreotidum LAR 30 mg la 28 zile. Pentru pacienții insuficient controlați cu doza de Octreotidum LAR 30 mg/28 zile timp de 3 luni, doza se poate crește la 40 mg/28 zile.

Pentru pacienții cu control clinic al simptomelor de acromegalie, cu concentrații de GH bazal sub 1 ng/l și cu niveluri scăzute de IGF-1 se poate reduce doza de analogi de somatostatin (în cazul octreotidum LAR) sau se poate crește intervalul de administrare (în cazul Lanreotidum PR sau Autogel) la recomandarea medicului endocrinolog.

PASIREOTID (Pasireotid LAR)

Administrarea se va face în ambulator sau spitalizare de zi (la inițiere), în exclusivitate de către personal medical specializat, sub supraveghere, conform ghidului de injectare. Medicul curant este obligat să informeze pacientul asupra eficacității, reacțiilor adverse și vizitelor pentru monitorizarea tratamentului.

Se recomandă începerea tratamentului cu pasireotid LAR 40 mg la fiecare 4 săptămâni. Doza poate fi crescută până la maximum 60 mg la 4 săptămâni pentru pacienții la care nivelurile hormonului de creștere (GH) și/sau factorului de creștere de tip insulinic (IGF-1) nu sunt complet controlate după 3 luni de tratament la o doză de 40 mg.

Rezolvarea reacțiilor adverse (în mod deosebit controlul diabetului zaharat) sau a răspunsului exagerat la tratament (IGF-1 < limita normală inferioară) poate necesita o reducere temporară a dozei de pasireotid. Doza poate fi redusă fie temporar, fie permanent, cu câte 20 mg.

V. MONITORIZAREA PACIENTILOR CU ACROMEGALIE ÎN TIMPUL TERAPIEI CU ANALOGI DE SOMATOSTATINĂ

Monitorizarea va fi efectuată de un medic specialist endocrinolog, dintr-o clinică universitară.

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

În primul an de tratament: din 3 în 3 luni până la stabilirea dozei terapeutice cu eficacitate optimă, apoi evaluări anuale.

Evaluările vor cuprinde:

- GH bazal (random) sau GH în OGTT, IGF1 seric, glicemie a jeun și hemoglobina glicozilată (la pacienții diabetici)
- examen oftalmologic: FO, câmp vizual (la 6 luni de tratament, apoi anual) - în funcție de volumul tumoral și extensie, dacă tumora hipofizară determină compresie pe structurile optice
- ecografie de colecist (la 6 luni de tratament, apoi anual sau la apariția manifestărilor sugestive de litiază biliară)
- examene imagistice hipofizare (la 6 luni de tratament, apoi anual)
- EKG și analize curențe;
- ecocardiografie la cei tratați cu Cabergolină cel puțin 5 ani (anual)

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiati și 5 ani la cei neiradiati, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu analog de somatostatin va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate cele din evaluarea inițială. Pacienții cu valori hormonale parțial controlate sub tratament vor putea să continue tratamentul fără a face pauză terapeutică.

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

A. Criterii de control terapeutic optim:

- Simptomatologie controlată
- GH bazal (random) ≤ 1 ng/ml sau GH în OGTT sub 0,4 ng/ml
- IGF1 = 1-1,3 X LSN pentru vârstă și sex

B. Criterii pentru răspuns parțial (incomplet)

- Simptomatologie controlată
- GH bazal (random) peste 1 ng/ml, dar redus cu peste 50% față de GH bazal înainte de tratament
- IGF1 > 1,3 x LSN, dar redus cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- Simptomatologie specifică de acromegalie evolutivă sau
- GH seric bazal peste 1 ng/ml (random), a cărui valoare nu s-a redus cu peste 50% față de GH bazal înregistrat înainte de tratament
- IGF1 >1,3 x LSN, care nu s-a redus cu $\geq 50\%$ din valoarea inițială (apreciată cu aceeași metodă de dozare după același standard)
- Masa tumorală hipofizară evolutivă.

Medicul curant are la dispoziție instrumente care pot facilita monitorizarea pacienților, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) și **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul Național de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

VI. CRITERIILE DE EXCLUDERE (ÎNTRERUPERE) A TRATAMENTULUI CU ANALOG DE SOMATOSTATIN

- Pacienții care nu întrunesc criteriile de eficacitate terapeutică optimă nici după 3 luni de tratament cu doză maximă (în condițiile în care creșterea dozelor de analogi de somatostatin s-a făcut conform protocolului). Aceștia trebuie să beneficieze de o metodă terapeutică anti-tumorală complementară (chirurgie sau radioterapie) sau de monoterapie cu Pegvisomant sau tratament combinat.
- Pacienți cu acromegalie neoperată care au beneficiat 12 luni de tratament cu analog de somatostatină în asociere cu Cabergolină 2 - 4 mg/săptămână, (minim 3 luni doză maximă) în cazul în care se încadrează în categoria de insuficiență terapeutică; li se va recomanda chirurgie hipofizară (postoperator pacienții pot redeveni eligibili pentru tratament cu analog de somatostatin, conform criteriilor de includere) sau, în caz de contraindicații operatorii, tratament asociat analog de somatostatin din generația I în doză maximă în asociere cu Pegvisomant +/- Cabergolină sau radioterapie hipofizară.
- Apariția reacțiilor adverse sau contraindicațiilor la tratamentul cu analog de somatostatin
- **Complianță scăzută la tratament și monitorizare**

VII. CRITERII DE INCLUDERE PENTRU TRATAMENTUL CU BLOCANȚI DE RECEPTOR AL GH: PEGVISOMANT

1. Pacienții cu acromegalie în evoluție, operați/neoperați dar cu contraindicație pentru intervenția chirurgicală, iradiați sau neiradiați, care au primit tratament cu analogi de somatostatină (conform protocolului de mai sus) +/- Cabergolină și nu au îndeplinit criteriile de eficiență a tratamentului cu analogi de somatostatină (conform aceluiași protocol).
2. Pacienții cu acromegalie în evoluție, care nu au tolerat tratamentul cu analogi de somatostatină.

VIII. DOZE PEGVISOMANT

Trebuie administrată subcutanat o doză de încărcare de 80 mg Pegvisomant, sub supraveghere medicală. Apoi, 10 mg Pegvisomant reconstituit în 1 ml apă pentru preparate injectabile trebuie administrat subcutanat, o dată pe zi.

Ajustarea dozei trebuie făcută în funcție de concentrația serică de IGF1. Concentrația serică a IGF1 trebuie măsurată la fiecare 4 săptămâni, iar ajustările necesare trebuie făcute prin creșterea cu câte 5 -

10 mg/zi, (sau scăderea dozei) pentru a aduce și menține concentrația serică de IGF1 în limitele normale pentru vârsta și sexul pacientului și pentru menținerea unui răspuns terapeutic optim.

Doza maximă trebuie să nu depășească 30 mg/zi/ administrare.

În cazul în care doza maximă de Pegvisomant (30 mg/zi) nu reușește să normalizeze nivelul IGF1 se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în Algoritmul terapeutic.

IX. Criteriile de eficacitate terapeutică a Pegvisomantului

Pacienții vor fi îndrumați către o clinică universitară, unde se vor efectua:

A. La interval de 4 - 8 săptămâni, în primele 6 luni:

- a) Determinări de IGF1 pentru ajustarea dozei optime de Pegvisomant, iar ajustările necesare vor fi făcute prin creșterea dozei de Pegvisomant cu 5 - 10 mg/zi în paliere lunare, pentru a reduce și menține concentrația serică de IGF1 în limitele normale (1-1,3 X LSN) pentru vârsta și sexul pacientului, corespunzător unui răspuns terapeutic optim.
- b) Determinări ale transaminazelor (AST, ALT), creșterea lor de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale fiind criteriu de excludere din tratament.

B. La fiecare 6 luni:

- a) Imagistica - rezonanță magnetică nucleară sau tomografie computerizată hipofizară, pentru supravegherea volumului tumoral în primul an de tratament, apoi anual;
- b) IGF1 (insulin-like growth factor 1) - criteriu de eficiență
- c) Examen oftalmologic: câmp vizual (campimetrie computerizată) și acuitate vizuală pentru supravegherea complicațiilor neurooftalmice, fund de ochi
- d) Biochimie generală: glicemie, hemoglobină glicozilată, profil lipidic, ALT, AST, uree, creatinină, fosfatemie, pentru complicațiile metabolice.

C. Anual, în plus față de investigațiile de la punctul B:

- a) Analize hormonale pentru depistarea insuficienței hipofizare: LH și FSH seric, cortizol, TSH și T4 liber, testosteron/estradiol la pacienții iradiați.
- b) Consult cardiologic clinic, EKG, opțional echocardiografie pentru complicațiile de cardiomiopatie

D. După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, cu valori hormonale normalizate sub tratament (eficiență terapeutică optimă), medicația cu Pegvisomant va fi întreruptă timp de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active.

Dacă nu se obține controlul optim al acromegaliei sub tratament cu Pegvisomant (administrat în monoterapie sau terapie asociată cu analogi de somatostatină și Cabergolină), se poate opta pentru una dintre celelalte variante prezentate în Algoritmul terapeutic.

Medicul curant are la dispoziție instrumente care pot facilita monitorizarea pacienților, precum **SAGIT** (Signs and symptoms, Associated comorbidities, GH levels, IGF1 levels and Tumour profile) și **ACRODAT** (Acromegaly Disease Activity Tool).

Pacienții trebuie introduși și monitorizați în Registrul Național de Acromegalie. Datele furnizate de acest registru vor fi utilizate pentru actualizarea periodică a protocolului de tratament al acromegaliei.

X. Criteriile de excludere din programul terapeutic cu Pegvisomant

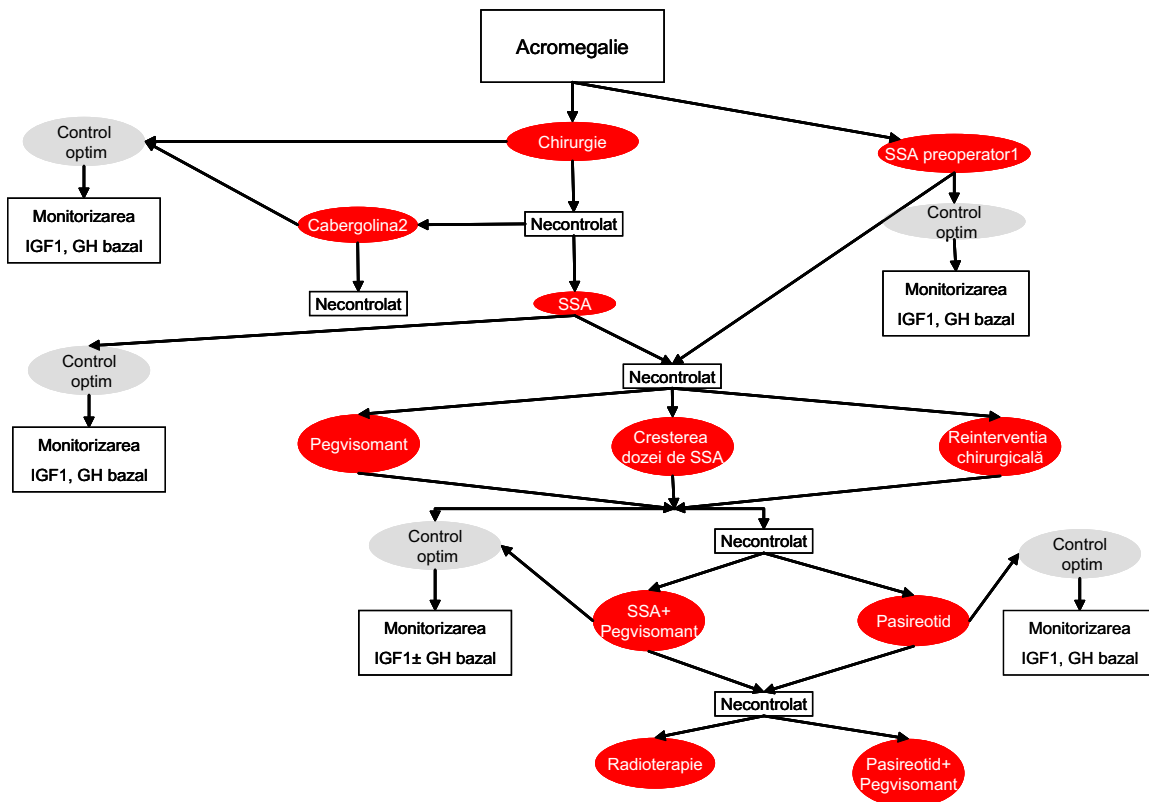
- Creșterea diametrului maxim tumoral hipofizar cu peste 25% din cel inițial +/- apariția complicațiilor oftalmologice/neurologice
- Creșterea titrului transaminazelor la peste 5 ori valoarea maximă a normalului sau peste 3 ori valoarea maximă a normalului asociate cu orice creștere a concentrației plasmatice a bilirubinei totale;
- Lipsa de complianță a pacientului/personalului medical la monitorizarea tratamentului.

XI. ALGORITM TERAPEUTIC

Algoritm pentru managementul multidisciplinar al acromegaliei;

Adaptat după:

Giustina A, Melmed S. et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. Rev Endocr Metab Disord. 2020 Dec;21(4):667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330.



¹ dacă abordarea chirurgicală nu e fezabilă;

² postoperator, la pacienți cu niveluri de GH moderate crescute și IGF1 <2,5 X LSN;

Control optim: valori normale ale GH bazal și IGF1; (în situația tratamentului primar/preoperator cu SSA – vezi recomandări la criteriile de excludere)

Necontrolat: orice altă situație în afară de control optim;

SSA: analog de somatostatina de generația I, octreotid sau lanreotid.

A. Se recomandă tratament medicamentos la pacientul cu acromegalie persistentă după tratamentul chirurgical, la pacienții cu contraindicații operatorii sau preoperator, 6 luni, la cei cu insuficiență cardiacă sau apnee de somn severă sau, selecționat, la pacienții care au șanse mici de succes terapeutic prin terapie chirurgicală (macroadenoame invazive cu extensie în sinusul cavernos sau osoasă, dar care nu determină efect de compresie pe chiasma optică).

La pacienții cu creșteri moderate ale IGF1 ($<2,5 \times \text{LSN}$) și semne și simptome moderate determinate de excesul de GH se poate încerca monoterapia cu agonști dopaminergici, preferabil Cabergolina ca tratament inițial adjuvant.

La pacienții cu boală moderat severă și niveluri crescute de IGF1 sau la cei neresponsivi la cabergolină după 3 luni se recomandă inițierea tratamentului medicamentos cu analogi de somatostatin. Se recomandă inițierea tratamentului cu doza minimă de 30 mg Lanreotidum PR la 14 zile sau 120 mg Lanreotidum Autogel la 56 zile sau 20 mg Octreotidum LAR la 4 săptămâni.

B. Dacă după primele 3 luni de tratament cu analogi de somatostatină nu sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- administrarea unor doze mai mari de analog de somatostatină, dacă pacientul e sensibil la tratamentul cu analogi de somatostatină (pacienții care îndeplinesc criteriile de răspuns parțial):
 - Lanreotidum PR 30 mg im la 7 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg sc la 4 săptămâni,
 - Octreotidum LAR 30 mg im la 28 zile, până la 40 mg la 28 zile;
- administrarea Pegvisomant în monoterapie;
- evaluarea reintervenției chirurgicale.

C. Dacă sunt îndeplinite criteriile de eficiență terapeutică optimă, pacientul va continua cu aceeași doză până la 3 ani la pacienții iradiați, 5 ani la cei neiradiați. El va fi evaluat anual, pentru aprecierea eficienței și siguranței tratamentului.

D. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficiență terapeutică optimă**, medicul curant va putea alege una dintre variantele de mai jos:

- tratament combinat: analogi de somatostatină de generația I (Octreotidum LAR doză de 40 mg/28 zile sau Lanreotidum Autogel 120 mg/28 zile) asociat cu Pegvisomant (doza maximă de 30 mg/zi);
- terapie cu analogul de somatostatin de generația a II-a - Pasireotide LAR în doză de 40 mg la fiecare 4 săptămâni, în funcție de profilul clinic și paraclinic al pacientului. Dacă răspunsul obținut după 3 luni de terapie cu Pasireotide LAR 40 mg/4 săptămâni este sub-optimal (clinic și paraclinic), se va recomanda creșterea dozei de Pasireotide LAR la 60 mg la fiecare 4 săptămâni.

E. Dacă nu sunt îndeplinite criteriile de **eficiență terapeutică optimă**, medicul curant va putea lua în considerare una dintre variantele de mai jos:

- Radioterapie
- Tratament combinat: Pegvisomant și Pasireotide.

Pentru pacienții cu niveluri normalizate sau spre limita inferioară ale IGF-1, după 3 luni de tratament, se poate încerca reducerea dozei de Pegvisomant/analog de somatostatin, la recomandarea endocrinologului curant.

Dacă medicul evaluator constată apariția unor reacții adverse majore la tratamentul cu analogi de somatostatină sau lipsa de complianță a pacientului la terapie/monitorizare, va decide întreruperea terapiei.

După 3 ani de tratament fără întrerupere la pacienții iradiați și 5 ani la cei neiradiați, în cazul pacienților cu control terapeutic optim, medicația cu analog de somatostatin sau Pegvisomant va fi întreruptă timp

de 2 luni, pentru a demonstra persistența bolii active. Reevaluarea va cuprinde toate evaluările inițiale (GH va fi măsurat în cursul probei de toleranță orală la glucoză sau media GH bazal).

În cazul pacienților cu răspuns parțial și al pacienților cu răspuns optim, dar cu istoric și investigații imagistice hipofizare care susțin improbabilitatea vindecării bolii (absența tratamentului chirurgical/radiochirurgical/radioterapie), medicația cu analog de somatostatin/Pegvisomant nu va fi întreruptă.

XII. PRESCRIPTORI: Tratamentul este inițiat de către medicii endocrinologi și poate fi continuat de medicii endocrinologi sau medicii de familie, pe bază de "scrisoare medicală.", în dozele și pe perioada recomandată în aceasta.”

19. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional)

I. Criterii de diagnostic

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.

- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDDMR a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. Principii terapeutice în BII

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului)
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

III. Tratamentul standard

1. Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme sau spume: 1 g - 4g/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc, prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă aceasta s-a obținut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC.

Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticocicoidii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat și în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

IV. Tratamentul biologic (agenți biologici și alte produse de sinteză)

Indicațiile tratamentului biologic (influximab - original și biosimilar cu administrare intravenoasă sau subcutană, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boală severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzând terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatele (Azathioprina sau 6-mercaptopurina și/sau Metotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu influximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu influximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru infliximab.

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNF α).
- **Vedolizumab** se poate administra și ca tratament biologic de prima linie la pacienții adulți cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional
- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activa sau colită ulcerativă activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”
- **Tofacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

A. Tratamentul de inducție:

- Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:
 - la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
 - la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
 - copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn ; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
 - copii cu greutatea \geq 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare 2 săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn ; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg în săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni
- Infliximab - original și biosimilar
 - la adulți și copii > 6 ani inducția se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasă cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut)** – se administrează doar după inducția cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicații (în săptămânile 0 și 2) , la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de întreținere

- Vedolizumab
 - La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni- în b. Crohn și colită ulcerativă.
 - pacienții cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10

- În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducție (S0,S2 si S6) va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament
- Ustekinumab
 - Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament
 - Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 mg - 4 flacoane

- Tofacitinib
 - Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
 - Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
 - Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000 /mm³, valoarea Hb < 9g/dl

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximab** (original si biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutană** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
- **Switch-ul la si de la infliximab subcutanat**
 - În schema de menținere *switch-ul de la infliximab intravenos (în schema de menținere)* la infliximab subcutanat trebuie să se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 săptămâni de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos (adică în locul dozei programate pentru administrarea iv)
 - Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacienții care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 săptămâni
 - Nu sunt disponibile informații privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos
 - În cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrată imediat dacă au trecut mai puțin de 7 zile de la doza programată, iar în cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va aștepta până la data corespunzătoare programării din regimul initial, ulterior se continuă cu administrarea regimului original.
 - Dacă un pacient cu boala Crohn activă, fistulizată nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
 - Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
- **Adalimumab**, (original si biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn și 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă

- **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
 - La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni
 - La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
 - Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o scădere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă
 - Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.
- **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
 - Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
 - Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.
 - Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.
- **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.
 - Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
 - Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienți ≥ 65 ani, fumători sau foști mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
 - Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
 - La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.
 - Nota bene!
 - Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exclude melanomul.
 - Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală Crohn care au beneficiat

de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continua cu doza de intretinere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
- Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%
- Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- Monitorizare după obținerea remisiunii
Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea complianței la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
 - Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarul antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
 - Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti

TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
- Schimbarea (switch-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.
- La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

20. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENȚA CARDIACĂ CRONICĂ CU FRAȚIE DE EJEȚIE REDUSĂ

I. Indicația terapeutică:

Tratamentul pacienților adulți, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

Pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, simptomatică (clasele II-IV NYHA), diagnosticată după cum urmează:

- Frația de ejeție a ventriculului stâng $\leq 40\%$, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne și simptome de insuficiență cardiacă;
- Frația de ejeție a ventriculului stâng $>40\%$, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac, la un pacient având semne și simptome de insuficiență cardiacă,

ȘI

peptide natriuretice cu valori crescute (NT-proBNP ≥ 300 pg/ml în ritm sinusal, respectiv ≥ 600 pg/ml în fibrilație atrială),

ȘI

dovada imagistică de afectare cardiacă structurală (hipertrofie ventriculară stângă sau dilatarea atriului stâng).

În toate situațiile, tratamentul cu dapagliflozinum / empagliflozinum TREBUIE asociat tratamentului etiologic (atunci când el există), tratamentului comorbidităților și tratamentului cu celelalte clase terapeutice având indicație în tratamentul insuficienței cardiace, în funcție de profilul clinic al pacientului.

2. Criterii de excludere:

- pacienții cu RFG < 25 ml/minut (pentru **dapagliflozinum**)
- pacienții cu RFG < 20 ml/minut (pentru **empagliflozinum**)
- diabet zaharat tip I
- vârsta sub 18 ani
- afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză
- TEMPORAR, la pacienții care dezvoltă depleție volemică se recomandă întreruperea tratamentului cu dapagliflozinum / empagliflozinum.

III. Doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze:

Doza recomandată de dapagliflozinum / empagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

IV. Contraindicații importante:

Dapagliflozinum / empagliflozinum este contraindicat:

- La pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Sarcină sau alăptare;
- În caz de intervenție chirurgicală majoră.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 1.
- Insuficiență renală: utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG). Dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 25 ml/min/1,73 m². Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 25 ml/min/1,73 m² sau în dializă. Empagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 20 ml/min/1,73 m². Datorită experienței limitate, inițierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 20 ml/min/1,73 m² sau în dializa.
- Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi.
- Vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.
- Dapagliflozinum / empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2, având în vedere riscul crescut de cetoacidoză diabetică; dacă există suspiciune de cetoacidoza diabetica, tratamentul cu dapagliflozinum / empagliflozinum se întrerupe imediat.
- Dapagliflozinum / empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecțiuni intercurente care pot duce la depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți).

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

Monitorizarea se realizează în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

a. Siguranța tratamentului:

- Clinic: toleranță individuală, semne / simptome de reacție alergică;
- Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum / empagliflozinum. Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum / empagliflozinum și periodic în timpul tratamentului (cel puțin anual), precum și înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

b. Eficiența tratamentului:

- Clinic: ameliorarea simptomatologiei și a congestiei;
- Paraclinic: BNP/NT-proBNP. Pentru pacienții inițiați conform prezentului protocol și la care se constată o ameliorare a fracției de ejeție în timp, se continuă terapia cu dapagliflozinum / empagliflozinum în asociere cu clasele terapeutice recomandate.

VII. Prescriptori:

Prescrierea se face de către medicii specialiști de cardiologie și medicină internă. Continuarea tratamentului poate fi făcută și de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, www.monitoruloficial.ro
Adresa Centrului pentru relații cu publicul este: șos. Panduri nr. 1, bloc P33, sectorul 5, București; 050651.
Tel. 021.401.00.73, 021.401.00.78, e-mail: concursurifp@ramo.ro, convocariaga@ramo.ro
Pentru publicări, încărcați actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro>, secțiunea Publicări.

