

LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE APROBATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 873/1118/2018 DE MODIFICARE SI COMPLETARE A ANEXEI NR 1 LA ORDINUL MS/CNAS NR 1301/500/2008 CU MODIFICARILE SI COMPLETARILE ULTERIOARE

| COD PROTOCOL | DENUMIRE | sublista/cod boala/cod P | continuare prescriere medic familie |
|--------------|---|--------------------------|--|
| A10BJ05 | DULAGLUTIDUM | C2-P5 | DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| A10BK03 | EMPAGLIFLOZINUM | C2-P5 | DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| A16AX10 | ELIGLUSTAT | C1-G29 | NU |
| C07FX05 | COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM) | B | DA |
| H01AC03 | MECASERMINUM | C3 | NU |
| L004C | BEVACIZUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01AA09 | BENDAMUSTINUM | C2-P3 | NU |
| L01XC11 | IPILIMUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC13 | PERTUZUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC17 | NIVOLUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC18 | PEMBROLIZUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC19 | BLINATUMOMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC21 | RAMUCIRUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC24 | DARATUMUMABUM | C2-P3 | NU |
| L01XC27 | OLARATUMAB | C2-P3 | NU |
| L01XE27 | IBRUTINIBUM | C2-P3 | NU |
| L01XE33 | PALBOCICLIBUM | C2-P3 | DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative |
| L01XX42 | PANOBINOSTATUM | C2-P3 | NU |
| L01XX52 | VENETOCLAX | C2-P3 | NU |
| L039M | PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**, ETANERCEPTUM**, ABATACEPTUM**, TOCILIZUMABUM** GOLIMUMABUM** | C1-G31E | NU |
| M09AX07 | NUSINERSENUM | C2-P 6.24 | NU |

Nota: protocoalele terapeutice ce nu au fost actualizate prin Ordinul MS/CNAS nr 873/1118/2018 pot fi consultate pe site-ul CNAS in documentul "Lista protocoalelor terapeutice cu modificarile si completarile ulterioare- noiembrie 2017" si documentul "Lista protocoalelor terapeutice Ordin MS/CNAS 89/300/2018"

DCI: DULAGLUTIDUM

I.Indicatie:

Dulaglutid este indicată la adulți cu diabet zaharat tip 2 pentru îmbunătățirea controlului glicemic, sub formă de:

În combinație cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv insulină, când acestea, împreună cu dieta și exercițiile fizice nu asigură un control glicemic adecvat

II.Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:
 - a. Dulaglutid în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară (valoarea HbA1c > 7%)
2. Tripla terapie:
 - a. Dulaglutida în asociere cu Metforminum și o sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară (valoarea HbA1c > 7%)
 - b. Dulaglutid în asociere cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară (valoarea HbA1c > 7%)

III.Doze și mod de administrare

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

În cazul în care sunt pacienți vulnerabili, cum sunt pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani, doza de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

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

Când este adăugat la terapia cu o sulfoniluree sau insulină, poate fi avută în vedere scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină în vederea reducerii riscului de hipoglicemie. Utilizarea dulaglutidei nu necesită auto-monitorizarea glicemiei. Auto-monitorizarea poate fi necesară pentru a permite ajustarea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Cu toate acestea, experiența terapeutică provenită de la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani este foarte limitată iar la

această doză de 0,75 mg administrată o dată pe săptămână poate fi avută în vedere ca doză inițială.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

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

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

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

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări și precauții speciale

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

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

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

Pancreatită acută

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

Hipoglicemie

Este posibil ca pacienții tratați cu dulaglutid în combinație cu sulfoniluree sau insulină să aibă risc crescut de apariție a hipoglicemiei. Acest risc poate fi diminuat prin reducerea dozei de sulfoniluree sau de insulină.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

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

DCI: EMPAGLIFLOZINUM

I.Indicatii:

Este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat ca adjuvant la dieta și exercițiul fizic.

II.Criterii de includere în tratamentul specific:

Dublă terapie:

EMPAGLIFLOZINUM administrat în dublă terapie cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară doar cu metformin (valoarea HbA1c > 7%).

III.Doze și mod de administrare

Doza inițială recomandată de EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă RFG_e ≥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

Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți

1.Insuficiență renală

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu RFG_e ≥60 ml/min/1,73 m² sau ClCr ≥60 ml/min. Administrarea empagliflozinului nu trebuie inițiată la pacienți cu RFG_e <60 ml/min/1,73 m² sau ClCr <60 ml/min. La pacienții care tolerează empagliflozin, la care valorile RFG_e scad în mod persistent sub 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr sub 60 ml/min, doza de empagliflozin trebuie ajustată sau menținută la 10 mg o dată pe zi. Administrarea empagliflozinului trebuie întreruptă la pacienții cu valori ale RFG_e aflate persistent sub 45 ml/min/1,73 m² sau cu valori ale ClCr aflate persistent sub 45 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.

2.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

3.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.

IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. a. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor. Eficiența terapiei trebuie probată clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, creatinina, rata filtrării glomerulare la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 sau 12 luni.

b. Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează:

b1. Înainte de începerea tratamentului cu empagliflozin și periodic în timpul tratamentului, respectiv, cel puțin anual.

b2. Înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

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

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

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Cetoacidoză diabetică

Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu risc vital și cazuri letale la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin.

Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăți

de respirație, confuzie, fatigabilitate neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie să fie evaluați pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care sunt spitalizați în vederea efectuării unor intervenții chirurgicale majore sau care au afecțiuni acute severe. În ambele cazuri, tratamentul cu empagliflozin poate fi reluat după ce starea pacientului se stabilizează. Înainte de a iniția tratamentul cu empagliflozin, trebuie luați în considerare acei factori din antecedentele pacientului care ar putea predispuce la cetoacidoză. Pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de CAD includ pacienții cu rezervă funcțională scăzută a celulelor beta (de exemplu pacienți cu diabet de tip 2 cu nivel scăzut al peptidei C sau diabet autoimun cu evoluție lentă la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care conduc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu o creștere a cererii de insulină din cauza afecțiunilor acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool etilic. Inhibitorii de SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienții care au antecedente de CAD dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 decât dacă a fost identificat și rezolvat un alt factor precipitant evident.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de intrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum și alți medici specialiști cu competența în diabet, conform prevederilor legale în vigoare.”

DCI: ELIGLUSTAT

Indicații : tratamentul de lungă durată la pacienții adulți (≥18 ani) cu boala Gaucher de tip 1 (BG1), care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.

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

Diagnosticul specific de boală Gaucher se stabilește pe baza următoarelor criterii:

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

A. CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament cu eliglstat pacienții adulți (≥18 ani) cu diagnostic documentat (specific) de boală Gaucher tip 1 care sunt metabolizatori lenți (ML), metabolizatori intermediari (MI) sau metabolizatori rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

A.1. Pentru pacienții care nu au mai primit tratament specific pentru boala Gaucher prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
 - a. Hb < 10 g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b. Trombocite < 60.000/mmc sau
 - c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecție

1. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

A.2. Pentru pacienții care au primit anterior tratament specific de substituție enzimatică (Imiglucerasum sau Velaglucersum) prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală: spleno-hepatomegalie: absentă sau prezentă
2. Citopenie :
 - a. Hb: normal sau scăzută < 10g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b. Trombocite: număr normal sau redus (trombocitopenie)
 - c. Neutropenie (< 500/mmc): absentă sau prezentă sau leucopenie simptomatică cu infecție (absentă sau prezentă)
3. Boală osoasă activă definită prin episoade osoase recurente: fracturi patologice, dureri, crize osoase, necroză avasculară.

Inițierea terapiei: genotipare a CYP2D6

Înainte de inițierea tratamentului cu eliglstat, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare a CYP2D6, pentru determinarea tipului de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

Eliglstat nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

Doze

- La metabolizatorii intermediari (MI) și la metabolizatorii rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglstat, administrată de două ori pe zi.
- La metabolizatorii lenți (ML) prin intermediul CYP2D6, doza recomandată este de 84 mg eliglstat, administrată o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză, doza prescrisă trebuie administrată la următorul moment planificat; doza următoare nu trebuie dublată.

Capsulele pot fi administrate cu sau fără alimente. Trebuie evitat consumul de grepfrut sau suc de grepfrut.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții.
- Pacienți care sunt metabolizatori intermediari (MI) sau rapizi (MR) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic sau moderat al CYP2D6 concomitent cu un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A și pacienți care sunt metabolizatori lenți (ML) prin intermediul CYP2D6 și utilizează un inhibitor puternic al CYP3A. Utilizarea Cerdelga în aceste situații determină concentrații plasmatice semnificativ crescute de eliglstat.

Atenționări speciale :

1. *Metabolizatori ultra-rapizi (MUR) și metabolizatori de tip nedeterminat prin intermediul CYP2D6.* Eliglstat nu trebuie utilizat la pacienții care sunt metabolizatori ultra-rapizi (MUR) sau la care nu s-a determinat tipul de metabolizator prin intermediul CYP2D6.
2. *Pacienți cu insuficiență hepatică.* Eliglstat nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.
3. *Pacienți cu insuficiență renală.* Eliglstat nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală. Prin urmare, nu se poate face nicio recomandare privind doza.
4. *Pacienți vârstnici (≥ 65 ani).* În studiile clinice au fost înrolați un număr limitat de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste. Nu s-au observat diferențe semnificative între profilurile de eficacitate și siguranță ale pacienților vârstnici și ale pacienților tineri.
5. *Pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente.* Utilizarea Eliglstat la pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente nu a fost studiată în cadrul studiilor clinice. Deoarece se anticipează că eliglstatul poate provoca prelungirea ușoară a intervalelor pe ECG la concentrații plasmatice semnificativ crescute, utilizarea eliglstat trebuie evitată la pacienții cu afecțiuni cardiace (insuficiență cardiacă

congestivă, infarct miocardic acut recent, bradicardie, bloc cardiac, aritmii ventriculare), cu sindrom de interval QT prelungit și în asociere cu medicamente antiaritmice din clasa IA (de exemplu chinidină) și clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

6. Sarcina și alăptarea. Întrucât datele existente în acest sens sunt limitate, este preferabil să se evite tratamentul cu Eliglustat în cursul sarcinii și al alăptării.

C. MONITORIZAREA RĂSPUNSULUI CLINIC LA PACIENȚII CU BOALĂ GAUCHER TIP 1 SUB TRATAMENT CU ELIGLUSTAT

Anumiți pacienți netratați anterior au prezentat o scădere a volumului splinei cu mai puțin de 20% (rezultate sub-optimale) după 9 luni de tratament. La acești pacienți, trebuie avute în vedere monitorizarea pentru o ameliorare suplimentară sau o modalitate alternativă de tratament.

La pacienții cu boală stabilă, la care se schimbă tratamentul de la terapia de substituție enzimatică la eliglustat, trebuie efectuată supravegherea progresiei bolii (de exemplu după 6 luni, cu supraveghere la intervale regulate ulterior), în funcție de toți parametrii bolii, pentru a se evalua stabilitatea bolii.

Pentru fiecare pacient în parte care prezintă un răspuns sub-optimal, trebuie avute în vedere reluarea terapiei de substituție enzimatică sau o modalitate alternativă de tratament.

Reacții adverse ~

Majoritatea reacțiilor adverse sunt ușoare și tranzitorii. Cea mai frecvent raportată reacție adversă la eliglustat este diareea. Reacția adversă gravă cel mai frecvent raportată a fost sincopa.

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei, hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, necesitatea utilizării unor medicații concomitente contraindicate

Prescriptori: Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se va face de către medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie.

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o dată pe an în Centrul Regional de Genetica Medicală din Cluj pentru copii și în Spitalul Clinic Județean de Urgență - Clinica Medicală II - din Cluj, pentru adulți.”

DCI: COMBINAȚII (METOPROLOLUM + IVABRADINUM)

- **Definiție afecțiune** – angina pectorala cronică stabilă
- **Criterii de includere:** terapie de substituție pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile la pacienți adulți cu ritm sinusal normal, a căror afecțiune este deja controlată cu metoprolol și ivabradină administrate separat, în doze similare

- **Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la alte beta-blocante (poate apărea sensibilitate încrucișată între beta-blocante)
 - Bradicardie simptomatică
 - Șoc cardiogen
 - Sindromul sinusului bolnav (inclusiv bloc sino-atrial)
 - Bloc AV de gradul 2 și 3
- Infarct miocardic acut sau pacienți cu suspiciune de infarct miocardic acut complicat cu bradicardie semnificativă, bloc cardiac de gradul 1, hipotensiune arterială sistolică (mai mică de 100 mmHg) și/sau insuficiență cardiacă severă
- Hipotensiune arterială severă (< 90/50 mmHg) sau simptomatică
 - Insuficiență cardiacă instabilă sau acută
 - Pacienți care urmează tratament inotrop intermitent cu agoniști de receptori beta
 - Pacienți dependenți de pacemaker (frecvența cardiacă impusă exclusiv de pacemaker)
- Angină pectorală instabilă
- Boală vasculară periferică severă
- Feocromocitrom netratat
- Insuficiență hepatică severă
- Acidoză metabolică
- Asocieri cu inhibitorii puternici ai citocromului P4503A4, cum sunt: antifungice de tip azolic (ketoconazol, itraconazol), antibiotice macrolide (claritromicină, eritromicină per os, josamicină, telitromicină), inhibitori de protează HIV (nelfinavir, ritonavir) și nefazodonă

- Asocierie cu verapamil sau diltiazem, care sunt inhibitori moderați de CYP3A4 cu proprietăți de reducere a frecvenței cardiace
- Sarcină, alăptare și femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate

- **Tratament**

Doza recomandată este un comprimat de două ori pe zi, o dată dimineața și o dată seara. Combinația trebuie utilizată doar la pacienții a căror afecțiune este controlată cu doze stabile ale componentelor administrate concomitent, cu metoprolol administrat în doză optimă.

Se recomandă ca decizia de a modifica tratamentul să se bazeze pe datele disponibile provenind din măsurători în serie ale frecvenței cardiace, ECG și monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore, iar modificarea să se realizeze utilizând componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol și ivabradină. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă scade sub 50 bătăi/minut (bpm) în repaus sau pacientul prezintă simptome asociate bradicardiei, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, scăderea dozei trebuie realizată cu componentele metoprolol și ivabradină administrate separat, asigurând pacientului o doză optimă de metoprolol. După reducerea dozei, trebuie monitorizată frecvența cardiacă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie, cu toate că doza a fost redusă.

Pacienți cu insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală și clearance-ul creatininei mai mare de 15 ml/min nu este necesară ajustarea dozei. Trebuie administrat cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei mai mic de 15 ml/min.

Pacienți cu insuficiență hepatică: poate fi administrat la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Se recomandă precauție atunci când se administrează la pacienți cu insuficiență hepatică moderată. Este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă

Vârstnici: poate fi administrat cu precauție la pacienții vârstnici

Copii și adolescenți : Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

- **Monitorizarea tratamentului**

Absența beneficiului în ceea ce privește rezultatele clinice la pacienții cu angină pectorală cronică stabilă; terapia este indicată numai pentru tratamentul simptomatic al anginei pectorale cronice stabile deoarece ivabradina nu are beneficii în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare (de exemplu, infarct miocardic sau deces de cauză cardiovasculară).

Măsurarea frecvenței cardiace: Dat fiind faptul că frecvența cardiacă poate fluctua considerabil în timp, atunci când se determină frecvența cardiacă în repaus, înaintea inițierii tratamentului cu ivabradină și pentru pacienții tratați cu ivabradină la care este necesară modificarea dozei, trebuie luate în considerare măsurarea în serie a frecvenței cardiace, ECG sau monitorizarea ambulatorie timp de 24 ore. Aceasta se aplică și pacienților cu frecvență cardiacă mică, în special atunci când frecvența cardiacă scade sub 50 bpm, sau după reducerea dozei .

Aritmii cardiace: Ivabradina nu este eficientă în tratamentul sau prevenția aritmiilor cardiace și, foarte probabil, își pierde eficacitatea atunci când se produce un episod de tahiaritmie (de exemplu: tahicardie ventriculară sau supraventriculară). Prin urmare, ivabradina nu se recomandă la pacienții cu fibrilație atrială sau alte aritmii cardiace care interferă cu funcția nodului sinusal. La pacienții tratați cu ivabradină, riscul de apariție a fibrilației atriale este crescut . Fibrilația atrială a fost mai frecventă la pacienții care utilizează concomitent amiodaronă sau antiaritmice potente de clasa I. Se recomandă monitorizarea clinică regulată a pacienților tratați cu ivabradină, pentru apariția fibrilației atriale (susținută sau paroxistică), inclusiv monitorizarea ECG, dacă este indicată clinic (de exemplu: în cazul agravării anginei pectorale, palpitațiilor, pulsului neregulat). Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de fibrilație atrială și trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă acestea apar. Dacă fibrilația atrială apare în timpul tratamentului, raportul dintre beneficiile și riscurile continuării tratamentului cu ivabradină trebuie atent reevaluat. Pacienții cu insuficiență cardiacă cu defecte de conducere intraventriculară (bloc de ramură stângă, bloc de ramură dreaptă) și desincronizare ventriculară trebuie atent monitorizați.

Tratamentul cu ivabradină nu trebuie inițiat la pacienții cu o frecvență cardiacă de repaus mai mică de 70 bpm. Dacă, în timpul tratamentului, frecvența cardiacă de repaus scade și se menține la valori sub 50 bpm sau dacă pacientul prezintă simptome de bradicardie, cum sunt: amețeli, fatigabilitate sau hipotensiune arterială, doza trebuie redusă treptat sau, în cazul în care scăderea frecvenței cardiace sub 50 bpm sau simptomele de bradicardie persistă, tratamentul trebuie oprit .

Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu: Asocierea cu blocante ale canalelor de calciu care reduc frecvența cardiacă, de exemplu: verapamil sau diltiazem, este contraindicată . Nu există date de siguranță privind asocierea ivabradinei cu nitrați și blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice, cum este amlodipina. Eficacitatea suplimentară a ivabradinei în asociere cu blocante ale canalelor de calciu dihidropiridinice nu a fost încă stabilită .

Insuficiența cardiacă trebuie să fie stabilă înainte de a lua în considerare tratamentul cu ivabradină; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA, din cauza datelor limitate pentru această grupă de pacienți.

Nu este recomandată administrarea imediat după un accident vascular cerebral, deoarece nu există date disponibile pentru astfel de situații.

Până în prezent, nu există dovezi ale unui efect toxic al ivabradinei asupra retinei, dar efectele pe termen lung ale unui tratament de peste un an cu ivabradină asupra funcției retiniene nu sunt cunoscute încă. Tratamentul trebuie oprit dacă apare o deteriorare bruscă a funcției vizuale. Precauții speciale trebuie luate în cazul pacienților cu retinită pigmentară.

Precauții generale legate de tratamentul cu betablocante

- **Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie.”

DCI MECASERMIN

INTRODUCERE

Creșterea liniară postnatală la copii este influențată de o serie de factori de mediu și genetici printre care un rol major îl are axul GH (hormonul de creștere hipofizar)/IGF-1 (factorul de creștere asemănător insulinei tip 1). IGF-1 este un hormon peptidic cu 70 de aminoacizi, sintetizat la nivel hepatic, cu o structură similară proinsulinei, avînd rol și de factor de creștere. La copiii normali, GH este principalul reglator al secreției IGF-1 care circulă în sânge sub forma unui complex ternar alcătuit din IGF-1, subunitatea acid-labilă (ALS) și proteina de legare a IGF-1 (IGFBP-3). Nivelul seric al ultimelor două (ALS și IGFBP-3) este de asemenea dependent de un nivel normal de GH.

Deficitul primar sever de IGF-1 (DPSIGF) se caracterizează printr-o producție inadecvată de IGF-1, în ciuda unei secreții suficiente de GH, cu repercusiuni importante asupra creșterii staturale. Forma clasică severă se datorează unui defect genetic care afectează receptorul hormonului de creștere (GHR) și poartă denumirea de nanism Laron. Acesta asociază valori extrem de reduse, chiar nedozabile, ale nivelului plasmatic al IGF-1.

Din punct de vedere genetic și molecular sunt descrise și alte defecte sau anomalii postreceptor ce afectează căile de transmitere a GH (de exemplu STAT5b) sau include mutații ale genei IGF-1.

Indicație

tratamentul de lungă durată al deficitului de creștere la copiii și adolescenții cu vârste cuprinse între 2-18 ani cu diagnosticul de DPSIGF.

SCOPUL TRATAMENTULUI CU MECASERMIN LA COPII

- Promovarea pe termen lung a unei creșteri liniare compensatorii la cei cu hipostatură datorată deficitului de IGF-1 în condiții de siguranță terapeutică.
- Atingerea potențialului genetic și familial propriu fiecărui individ; atingerea înălțimii finale a populației normale, dacă este posibil.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU MECASERMIN

1. Categoriile de pacienți eligibili pentru tratament: copii peste 2 ani cu statură mai mică sau egală **-3 DS** față de talia medie normală pentru vîrstă și sex, cu vârsta osoasă întârziată față de vârsta cronologică, *la care s-au exclus în mod obligatoriu cauzele secundare de deficitul de IGF-1 precum: malnutriția, afecțiunile inflamatorii cronice sau terapia sistemică cu doze farmacologice de corticosteroizi, hipotiroidismul precum și orice alte cauze de faliment al creșterii și care se încadrează în una din următoarele situații**:

- Pacienții cu tabloul clinic și genetic clasic de nanism Laron (identificarea mutațiilor în gena GHR, istoric familial pozitiv, consangvinitate, trăsături clasice fenotipice – hipotrofia etajului mijlociu facial, bose frontale, privire în

„apus de soare”, nas „în șă”) sau cei cu alte mutații documentate ale genelor implicate în transmiterea semnalului GH. La aceștia valori **bazale** crescute ale GH asociate cu valori reduse de IGF-1 și /sau IGFBP-3 (sub percentila 2,5, respectiv sub -2DS pentru vârstă și sex) permit începerea tratamentului. Aceste dozări hormonale trebuie efectuate prin metode imunometrice de dozare, la un laborator acreditat, care utilizează calibratorul recomandat de OMS - IS 02/254 WHO reference standard și cu precizarea intervalului de confidență.

- **In absența trăsăturilor clasice de nanism Laron și/sau a mutațiilor identificate pentru DPSIGF** investigarea axului GH/IGF-1 se va face respectând obligatoriu următoarele etape:
 - ***Dacă GH bazal (măsurat prin metode imunometrice) este sub 10 ng/ml***, copilul trebuie să aibă cel puțin un test pentru aprecierea secreției GH (insulina, arginina hidrocliclorid/arginină hidrocliclorid-GHRH, clonidina, glucagon, L-DOPA). O valoare a GH de peste 10 ng/ml în testul de stimulare (minim 4 probe de GH în testul de stimulare) concomitent cu ***o valoare a IGF-1 sub percentila 2,5, respectiv -2 DS pentru vârsta și sex*** este înalt sugestivă pentru rezistența la GH, care va fi confirmată prin testul de generare IGF1 (punctul următor); o valoare a GH **bazal** ≥ 10 ng/ml (metode imunometrice de dozare) nu mai impune test de stimulare a secreției de GH;
 - Confirmarea diagnosticului se va face cu testul de generare IGF-1 care evaluează capacitatea hepatică de producere a IGF-1 la administrarea exogenă de rhGH. Se vor administra seara, timp de 4 zile, 0,033 mg/kgcorp/zi Somatotropinum cu dozarea IGF-1 +/- IGFBP3 în prima zi și în ziua 5. O creștere a IGF 1 față de valoarea bazală cu mai puțin de 15 ng/ml și/sau a IGFBP3 cu mai puțin de 0,4 mg/l este sugestivă pentru DPSIGF.

**** este preferabilă confirmarea genetică (analiza mutațiilor receptorului de GH/STAT5b/ALS/genă IGF1); în cazul în care aceasta nu se poate realiza se indică recoltarea și păstrarea probelor de ADN înainte de inițierea terapiei în vederea unei eventuale viitoare evaluări genetice.***

2. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu Mecasermin (* evaluări nu mai vechi de 3 luni, ** evaluări nu mai vechi de 6 luni):

a. criterii antropometrice* (greutate, înălțime, talie în poziție șezândă, BMI) + evaluare clinică (stadiu pubertar după criteriile Tanner, TA etc)*

- **standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România – anexate (Pascanu I, Pop R, Barbu CG, Dumitrescu CP, Gherlan I, Marginean O, Preda C, Procopiuc C, Vulpoi C, Hermanussen M. Development of Synthetic Growth Charts for Romanian Population. Acta Endocrinologica (Buc), 2016, 12 (3): 309-318)**

b. radiografie mână nondominantă pentru vârsta osoasă**;

- aprecierea vârstei osoase corespunde atlasului Greulich & Pyle, 1959

- c. dozare IGF I* (prin metode imunometrice, cu precizarea intervalului de confidență)
- d. dozare GH în cursul unuia dintre testele de stimulare (testele descrise la punctul 1)**.
- e. biochimie generală: hemogramă, glicemie, transaminaze, uree, creatinină, profil lipidic, calcemie totală, ionică, fosfatemie, explorarea funcției tiroidiene*
- f. fund de ochi*
- g. examen cardiologic cu ecografie cardiacă**
- h. opțional DXA - întregul corp **
- i. opțional – examen ORL – status auditiv, status tonsilar **
- j. opțional, în cazuri selecționate, și în cadrul unor laboratoare acreditate - IGFBP3 (proteina de legare 3 a IGF1), subunitatea acid-labilă (ALS), GHBP (proteina de legare GH).
- k. se mai recomandă pentru excluderea altor cauze de hipostatură: teste genetice, cariotip, talie părinți, screening pentru boala celiacă sau alte enteropatii, parazitoze, deficit proteo-energetic, boli organice: cardiace, renale, hepatice**

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU MECASERMIN ÎN DPSIGF (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

- Terapia cu Mecasermin trebuie inițiată și monitorizată, în toate circumstanțele, de către un endocrinolog cu expertiză în terapia de promovare a creșterii la copii.
- Contraindicațiile inițierii tratamentului sunt: sensibilitatea la substanța activă și prezența sau suspiciunea de neoplazii active.
- Inițierea tratamentului poate necesita internarea în clinicile de specialitate pentru câteva zile, în special în cazul copiilor de vârstă mică datorită riscului potențial de hipoglicemie.
- Doza de inițiere este de 40 ug/kg corp de două ori pe zi, administrată la 20-30 de minute după o masă sau gustare – doza se menține cel puțin o săptămână și se va crește treptat, doar în lipsa reacțiilor adverse, cu 40 ug/kgcorp de două ori pe zi la fiecare 1-2 săptămâni pentru a se ajunge la doza eficientă, de menținere, de 120 ug/kgcorp de două ori pe zi. După fiecare creștere se recomandă monitorizarea glicemiei preprandial (dimineața și seara) pentru 2 zile. În primele luni de tratament se va evita efortul fizic susținut și intens la 2-3 ore de la administrarea preparatului. Intervalul recomandat pentru atingerea dozei eficiente

este de aproximativ 3 luni.

- Vizitele clinice se vor efectua la interval de 3-4 luni și vor include
 - evaluare auxologică, clinică (inclusiv examinarea locului de injectare), oftalmologică, evaluarea hipertrofiei amigaliene,
 - consiliere dietetică.
 - evaluarea aderenței la tratament (prezentarea flacoanelor goale)
 - monitorizarea apariției celor mai frecvente reacții adverse: hipoglicemia, hiperplazia limfoidă (vegetații adenoide, hipertrofia amigdaliană), hipertensiunea intracraniană, epifizioliza capului femoral, scolioza, reacții alergice, lipohipertrofia, hipoacuzia, tahicardia, excesul ponderal, hiperandrogenism, hipertrofie cardiacă.
- Evaluarea biochimică se va efectua la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie.
- Anual se recomandă dozarea IGF-1 (acesta este recomandat a se efectua ori de câte ori există suspiciune de non-compliance), examen cardiologic cu ecografie cardiacă și radiografie de mână pentru vârstă osoasă.
- Opțional, anual se poate efectua DXA (întregul corp) și audiologie. În caz de simptomatologie clinică se recomandă și polisomnografie și pulsoximetrie.

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA COPIILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU MECASERMIN

- Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic PRIMAR ENDOCRINOLOG dintr-o clinică universitară de Endocrinologie sau cu compartiment de endocrinologie cu experiență în terapia de promovare a creșterii la copil (București, Iași, Tg. Mureș, Cluj) numit evaluator.
- Criterii de apreciere a eficienței terapiei: în cursul primului an de tratament creșterea vitezei de creștere cu cel puțin 30% față de viteza de dinaintea începerii tratamentului sau recuperarea a 0,3 DS din întârzierea de creștere
- În cursul următorilor ani de tratament reducerea progresivă a deficitului statural (DS) cu excepția cazurilor în care înălțimea a ajuns deja pe canalul genetic de creștere
- Rezultatul reevaluării poate fi:
 - ajustarea dozei zilnice,
 - oprirea temporară (min 6 luni) sau definitivă a tratamentului.
- Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii:

- Vârsta osoasă 14 ani la fete și 15,5 ani la băieți sau
- Viteza de creștere sub 2,5 cm pe an sau
- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Complanță inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului – pe parcursul terapiei

Prescriptori: medici endocrinologi si pediatri. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la modificările de greutate, vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări. ”

DCI: BENDAMUSTINUM

DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Tratamentul de primă linie la pacienții cu leucemie limfatică cronică (stadiul B sau C Binet) la care nu este indicată chimioterapia care conține fludarabină.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptarea
- Insuficiență hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)
- Supresie severă a măduvei osoase și modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor și/sau trombocitelor la < 3000/μl sau, respectiv, la < 75000/μl)
- Intervenții chirurgicale majore cu mai puțin de 30 de zile înainte de începerea tratamentului
- Infecții, în special cele care implică leucopenie
- Vaccinare împotriva febrei galbene

TRATAMENT

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

Doze

- Administrare în monoterapie - 100 mg/m² suprafață corporală în zilele 1 și 2, la intervale de 4 săptămâni

Mod de administrare

- perfuzie intravenoasă cu durata de 30 - 60 minute
- reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare se face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului)

Ajustarea dozelor

- **Toxicitate hematologică**
 - o Tratamentul trebuie oprit sau amânat în cazul în care valorile leucocitelor și/sau trombocitelor au scăzut la < 3000/μl sau, respectiv, la < 75000/μl; tratamentul poate fi continuat după ce valorile

leucocitelor au crescut la $> 4000/\mu\text{l}$, iar numărul de trombocite a ajuns la valori $> 100000/\mu\text{l}$.

- Limita inferioară a valorilor normale pentru leucocite și trombocite este atinsă după 14-20 zile, cu regenerare după 3-5 săptămâni.
- În timpul perioadelor fără tratament se recomandă monitorizarea strictă a hemoleucogramei.

- **Toxicitate non-hematologică**

- Reducerea dozei trebuie făcută în funcție de cel mai accentuat grad CTC (common terminology criteria for adverse events) din ciclul precedent.
- În caz de toxicitate gradul 3 CTC, se recomandă reducerea dozei cu 50%.
- În caz de toxicitate de grad 4 CTC, se recomandă întreruperea tratamentului.
- **insuficiența hepatică:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie $< 1,2 \text{ mg/dl}$); la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubinemie $1,2 - 3,0 \text{ mg/dl}$), se recomandă reducerea dozei cu 30%.
- **insuficiența renală:** nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu un clearance al creatininei $>10 \text{ ml/minut}$
- Pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- În cazul în care la un pacient este necesară modificarea dozei, doza redusă calculată individual trebuie administrată în ziua 1 și 2 a ciclului respectiv de tratament.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

- **Mielosupresie.**

- În cazul mielosupresiei induse de tratament, este necesară monitorizarea valorilor leucocitelor, trombocitelor, hemoglobinei și neutrofilelor, cel puțin săptămânal.
- Înainte începerii următorului ciclu de tratament, se recomandă atingerea următorilor parametri: leucocite $> 4000/\mu\text{l}$ și/sau trombocite $>100000/\mu\text{l}$.

- **Infecții.**

- Pacienții cu neutropenie și/sau limfopenie apărute în urma tratamentului cu bendamustin sunt mai predispuși la infecții, unele grave și chiar letale [Pneumocystis jirovecii (PJP), virusul varicelo-zosterian (VZV) și citomegalovirusul (CMV)]
- Pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a tratamentului pentru semne și simptome respiratorii și sfătuiți să raporteze cu promptitudine apariția semnelor de infecție (febră sau simptome respiratorii, etc.).

- **Reactivarea hepatitei B.**

- Reactivarea hepatitei B la pacienții purtători cronici ai acestui virus au condus uneori la insuficiență hepatică acută sau au avut un efect letal.

- Pacienții trebuie testați pentru infecția cu VHB înainte de inițierea tratamentului;
 - Pacienții cu rezultate pozitive la testele pentru depistarea hepatitei B (inclusiv cei cu boală activă) și pacienții care au un rezultat pozitiv la testul pentru depistarea infecției cu VHB în timpul tratamentului trebuie consultați de specialiști în boli hepatice și în tratamentul hepatitei B.
 - Monitorizarea atentă pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB, pe toată durata tratamentului și timp de mai multe luni după terminarea acestuia.
- **Reacții cutanate.**
- Pot apărea erupții cutanate tranzitorii, reacții toxice cutanate și exantem bulos [sindrom Stevens - Johnson (SSJ), necroliză toxică epidermică (NTE)], unele dintre acestea fiind letale.
 - Unele cazuri au apărut în cazul asocierii bendamustinei cu alte medicamente antineoplazice.
 - Reacțiile cutanate pot fi progresive și pot crește ca severitate pe măsură ce tratamentul este continuat.
 - Dacă reacțiile cutanate sunt progresive, tratamentul cu bendamustină trebuie oprit sau întrerupt.
 - În cazul reacțiilor cutanate severe, unde se suspectează o legătură cu clorhidratul de bendamustină, tratamentul trebuie întrerupt.
- **Pacienți cu tulburări cardiace.**
- În timpul tratamentului trebuie atent monitorizată concentrația potasiului seric; când valoarea $K^+ < 3,5$ mEq/l trebuie administrat supliment de potasiu și trebuie efectuată ECG.
- **Sindromul de liză tumorală (SLT).**
- Debutul tinde să fie în termen de 48 de ore de la administrarea primei doze de bendamustină și, fără intervenție terapeutică, poate duce la insuficiență renală acută și deces.
 - Măsurile preventive (înaintea administrării terapiei): hidratare, monitorizare atentă a valorilor sanguine (în special a concentrațiilor de potasiu și acid uric), utilizarea medicamentelor hipouricemice (alopurinol și rasburicaza).
 - Au existat câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică, raportate în contextul administrării concomitente de bendamustină și alopurinol.
- **Anafilaxie.**
- În general, simptomele sunt ușoare (febră, frisoane, prurit și erupții cutanate tranzitorii) ; rareori pot apărea reacții anafilactice și anafilactoide severe.
 - Pacienții trebuie întrebați despre simptome sugestive ale reacțiilor la perfuzie după primul ciclu de tratament.
 - La pacienții care au prezentat anterior reacții adverse la perfuzie, în ciclurile următoare trebuie să fie luate în considerare măsuri pentru a preveni reacțiile severe, incluzând administrarea de antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi.

- Pacienții care au prezentat reacții de tip alergic de gradul 3 sau mai grave se recomandă a nu fi retratați.
- **Contracepție.**
 - Clorhidratul de bendamustină este teratogen și mutagen.
 - Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului.
 - Pacienții de sex masculin nu trebuie să conceapă un copil în timpul și până la 6 luni după tratament. Aceștia trebuie să ceară sfaturi privind conservarea spermei înainte de tratamentul cu clorhidrat de bendamustină, din cauza potențialului de apariție a infertilității ireversibile.
- **Interacțiuni medicamentoase**
 - Administrarea în asociere cu medicamente mielosupresoare poate potența efectul asupra măduvei osoase al bendamustinei și/sau al medicamentelor administrate concomitent.
 - Toxicitatea clorhidratului de bendamustină poate fi sporită de orice tratament care reduce statusul de performanță al pacientului sau care diminuează funcția medulară.
 - Asocierea bendamustinei cu ciclosporină sau tacrolimus poate determina imunosupresie excesivă, cu risc de limfoproliferare.
 - Administrarea de citostatice poate reduce formarea de anticorpi care apare ca urmare a vaccinării cu virusuri vii, și crește riscul de infecție, care poate duce la deces. Acest risc este crescut la persoanele care prezintă deja imunosupresie determinată de boala preexistentă.
 - Metabolizarea bendamustinei implică izoenzima 1A2 a citocromului P450 (CYP) existând un potențial de interacțiune cu inhibitorii ai CYP1A2, cum sunt fluvoxamină, ciprofloxacina, aciclovir și cimetidina.
- **Sarcina.**
 - Bendamustina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar; în această situație sau dacă apare o sarcină în timpul tratamentului, pacientele trebuie informate cu privire la riscurile pentru copilul nenăscut și trebuie monitorizate cu atenție.
 - Trebuie luată în considerare posibilitatea de consiliere genetică.
- **Fertilitatea.**
 - Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente atât înainte, cât și în timpul tratamentului cu bendamustină.
 - Bărbații care urmează tratament cu bendamustină trebuie sfătuiți să nu conceapă un copil în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după încetarea acestuia; din cauza posibilității apariției infertilității ireversibile, înainte de inițierea tratamentului trebuie oferite sfaturi privind conservarea spermei.
- **Alăptarea.**
 - Tratamentul cu bendamustină este contraindicat în timpul alăptării.
 - Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

REAȚII ADVERSE

- Cele mai frecvente reacții adverse la clorhidratul de bendamustină sunt:
 - o reacții adverse hematologice (leucopenie, trombopenie),
 - o reacții de toxicitate dermatologică (reacții alergice),
 - o simptome constituționale (febră),
 - o simptome gastro-intestinale (greață, vărsături).

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Înainte de începerea tratamentului:

- examen clinic
- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
- potasiu seric
- ex. imagistice
- ECG

Pe parcursul tratamentului:

- examen clinic:
 - o semne și simptome de toxicitate hematologică sau nonhematologică:
 - febră
 - sindrom hemoragic
 - semne și simptome respiratorii
 - erupții cutanate,
 - grețuri, vărsături
 - icter, etc
- hemoleucograma cu formula leucocitară
- probe hepatice (transaminaze, bilirubină)
- antigene hepatice – periodic la indicația medicului
- probe renale (uree, creatinină, acid uric, ClCr)
- potasiu seric
- ex. imagistice – la indicația medicului
- ECG – la indicația medicului

CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

- Eficiența tratamentului cu bendamustină se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL):
 - o criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduva/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei- și
 - o clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

PRESCRIPTORI

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

DCI IPILIMUMAB

Indicație: Melanomul malign avansat (metastatic sau nerezecabil)

I. Indicații:

Ipilimumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat).

II. Criterii de includere

- pacienți adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală, cu leziuni prezente, documentate clinic (fotografie) sau imagistic
- Este permis tratamentul imunoterapic anterior cu alte medicamente decât modulatori ai CTLA4 (de ex inhibitori PD1 sau PDL1)
- *Status de performanță ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)*
- *Este permisă prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)*

III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Tratament anterior cu un alt medicament cu mecanism similar (modulator al CTLA4). Este permisă administrarea anterioară a altor modulatori ai imunității, de exemplu inhibitori PD1 sau PDL1.
- *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 ipilimumab* (*vezi observația de mai jos)*
- *Boala interstițială pulmonară simptomatică* (*vezi observația de mai jos)*
- *Insuficiența hepatică severă* (*vezi observația de mai jos)*
- *Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)* (*vezi observația de mai jos)*
- *Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)* (*vezi observația de mai jos)*

* **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 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, insuficiență hepatică severă.

Ipilimumab 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 avansate de boala
- Confirmarea histologica 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, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:

- doza recomandată este de **3 mg/kg** administrat intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, 4 cicluri.

Regimul de inducție recomandat pentru ipilimumab este de 3 mg/kg administrate intravenos pe durata a 90 de minute la fiecare 3 săptămâni, în total 4 doze. Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție.

Testele funcției hepatice (TFH) și testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial și înaintea fiecărei doze de ipilimumab. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree și colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu ipilimumab.

Conduita terapeutică în cazul reacțiilor adverse mediate imun poate necesita reținerea unei doze sau întreruperea definitivă a terapiei cu ipilimumab și inițierea corticoterapiei sistemice în doze mari. În unele cazuri, poate fi luată în considerare asocierea altei terapii imunosupresoare.

Nu se recomandă reducerea dozelor.

Recomandările pentru întreruperea definitivă sau reținerea dozelor sunt prezentate în R.C.P-ul produsului.

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.

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen imagistic – examen CT sau RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT, în funcție de decizia medicului curant. Prima evaluare a răspunsului la ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție. Ulterior,

monitorizarea imagistica va fi efectuata la intervale de 8-16 săptămâni, in funcție de decizia medicului curant.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile 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. Criterii de întrerupere a tratamentului

- ***Evoluția bolii*** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament nu trebuie sa conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatica (aparitia simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament si care sunt, foarte probabil, cauzate de leziunile de boala existente)
- Tratamentul cu ipilimumab 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*** – in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. Prescriptori

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

DCI: PERTUZUMABUM

I. Indicație – prima linie terapeutică pentru cancerul glandei mamare HER2 pozitiv avansat (metastatic sau recurent loco-regional inoperabil)

Pertuzumab este indicat *în asociere cu trastuzumab și taxani (docetaxel / paclitaxel)* la pacienții adulți cu **carcinom mamar HER2-pozitiv, avansat (metastatic sau recurent local inoperabil)**, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor avansată (**prima linie de tratament pentru boala avansată**).

II. Criterii de includere:

- pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0-2;
- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)
- stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapic sau țintit anti-HER2
- FEVS \geq 50%.

III. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):

- sarcina/alăptare;
- hipersensibilitate la pertuzumab sau la oricare dintre excipienți
- tratamentul cu pertuzumab și trastuzumab trebuie întrerupt, **pentru cel puțin 3 săptămâni**, în oricare dintre următoarele situații:
 - o semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)
 - o scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) sub 40 %
 - o FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de \geq 10% sub valorile anterioare tratamentului.
 - o în cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab și trastuzumab, cu excepția cazului în care beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (***fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile și beneficiile continuării tratamentului***)
- pertuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 NCI-CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.
- dacă se întrerupe tratamentul cu trastuzumab, trebuie întrerupt și tratamentul cu pertuzumab.

- dacă se întrerupe tratamentul cu docetaxel (datorita toxicității specifice a acestuia, de ex toxicitate hematologica sau neuropatie periferica), tratamentul cu Pertuzumab și trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

IV. **Durata tratamentului:** până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. **Schema terapeutică la trei săptămâni:**

Doza inițială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab este de **840 mg**, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a **60 minute**, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreținere de **420 mg** administrată pe o durată de **30 până la 60 minute**.

Atunci când se administrează cu pertuzumab, recomandarea este de a urma o schemă de tratament la 3 săptămâni pentru trastuzumab, administrată fie ca:

- o perfuzie IV cu o doză inițială de încărcare de trastuzumab de 8 mg/kg greutate corporală, urmată apoi la fiecare 3 săptămâni de o doză de întreținere de 6 mg/kg greutate corporală

fie ca

- o doză fixă de trastuzumab sub formă de injecție subcutanată (600 mg) la fiecare 3 săptămâni, indiferent de greutatea corporală a pacientului.

VI. **Prescriptori:** medici din specialitatea Oncologie medicală ”

DCI NIVOLUMABUM

1. Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului în stadiu avansat (nerezecabil sau metastazat) la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile IIIC sau IV de boala
- Status de performanta ECOG 0-2*
- Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)

Nivolumabum se administrează in monoterapie.

B Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile IIIC sau IV de boala
- Status de performanta ECOG 0-1
- Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)

la inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, in dozele si pe durata prevăzuta in protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

III. Criterii de excludere

- 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)
- Prezența unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto- imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesita 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 doză 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, insuficiență 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 doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- 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:

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, urmata 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.

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 hepatitică, etc
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică 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:

- 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 musculoscheletică, 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 nici o 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 prezenta 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 nici o 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 nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doză 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 nici o 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) in absenta beneficiului clinic.** Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatice, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatice se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediate imun cât și în cazul unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- 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.

2. Indicație: Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. Indicații

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 analiza atentă a raportului beneficii / riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- *Determinări secundare cerebrale de boala nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic*
- *Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesita tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesita tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab**
- *Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o alta afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie in doza zilnica mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)**
- *Boala interstițială pulmonara simptomatica**
- *Insuficienta hepatica severa**
- *Hepatita virala C sau B in antecedente (boala prezenta, evaluabila cantitativ – determinare viremie)**

* **Nota:** pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonara pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente in curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive in curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie in doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronica cu virus B sau C tratata, controlata, cu viremie redusa semnificativ sau absenta după tratamentul specific, insuficiență hepatica severa, nu exista date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați in aceste studii clinice pivot. **La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar si in absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz in parte.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat / metastazat – este obligatorie evaluarea imagistica 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 imagistica 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 urina, 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 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × 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 necesara adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasa, 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 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 prezenta 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

VIII. Prescriptori

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

3. Indicație: Carcinomul renal avansat

I. Indicații

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 analiza atentă a raportului beneficii / riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- *Determinări secundare cerebrale de boala 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, 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 in parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat / metastazat – este obligatorie evaluarea imagistica înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie sa dovedească / sa susțină progresia bolii in urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. **Se recomanda** ca evaluarea imagistica sa fie efectuata 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 urina, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totala, amilaza și / sau lipaza, funcția tiroidiana (TSH, T3,T4), fibrinogen, calcemie serica, ionograma serica (Na, K), precum si alți parametrii in 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 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × 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 necesara adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasa, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer) – pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatitica, 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 si 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 corecta 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 prezenta de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Hepatitis mediată imun Au fost observate cazuri de hepatitis severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatitis, 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

VIII. Prescriptori

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

DCI: PEMBROLIZUMAB

A. Cancerul pulmonar

I. Indicații

- în monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic, la adulți ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive. . **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:

- carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic confirmat histopatologic și PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ confirmat , efectuat printr-o testare validată.
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Insuficiență renală severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții
- sarcina și alăptare
- mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.
- metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG > 2 ; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresor, pacienții cu infecții active.

***După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți dacă medical curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doza:

- **200 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni.**

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

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

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

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). • Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a

excluse alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

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

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab

Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate. Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie

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

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

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

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

Pneumonită mediată imun

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

Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

Hepatitisă mediată imun

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

Nefrită mediată imun

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

Endocrinopatii mediate imun

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

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

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi și în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzătoare.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie de gradul 3, până la obținerea controlului metabolic .

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea trepată a corticoterapiei (vezi pct. 4.2 și 4.8). Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Reacții asociate administrării în perfuzie :

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

Alte reacții adverse mediate imun:

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazurile severe și letale, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

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

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse 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

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

B. Melanom malign

I. Indicație

Monoterapie pentru tratamentul melanomului avansat (nerezecabil sau metastatic) la pacienții adulți

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 117 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile avansate de boală
- *Status de performanță ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)*
- *Este permisă prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate și stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)*
- *Pacienți pentru care s-a administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament*

III. Criterii de excludere

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Insuficiență renală severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții
- Sarcina și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc).
- *Metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG >2; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu*

*corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor și cei cu antecedente de reacții adverse severe mediate imun, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni. * (*vezi observația de mai jos)*

- **Observatie: după o evaluare atentă a riscului pentru efecte secundare / agravare a co-morbiditatilor, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate. Fiecare caz va fi evaluat și apreciat individual de către medical curant.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansate de boala
- Confirmarea histologica a diagnosticului
- Evaluare biologica - in funcție de decizia medicului curant

Doza:

Pembrolizumab in monoterapie doza recomandata: 2 mg/kg administrat sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni.

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

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

Modificarea dozei:

- **Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.**
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
- Administrarea pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză de pembrolizumab dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (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.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie. Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab au fost reversibile și gestionate prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi și/sau tratament de susținere. Reacțiile adverse mediate imun au apărut și după ultima doză de pembrolizumab. Reacțiile adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem pot să apară simultan.

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă și trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul

≤ 1, trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puțin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

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

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

Pneumonită mediată imun

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

Colită mediată imun

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze. Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmat de scăderea treptată a acesteia); administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de grad 2 sau 3 și întreruptă definitiv în cazul colitei de grad 4. Trebuie luat în considerație riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

Hepatită mediată imun

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

Nefrită mediată imun

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

Endocrinopatii mediate imun

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

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

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) și trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi și în funcție de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală, iar în cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzătoare.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne și simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulină și trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie de gradul 3, până la obținerea controlului metabolic .

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Reacții asociate administrării în perfuzie :

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

Alte reacții adverse mediate imun:

În plus, următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazurile severe și letale, au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

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

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, 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 imagistica, 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
- Tratamentul cu Pembrolizumab 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

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

DCI: BLINATUMOMABUM

INDICAȚII: leucemie acută limfoblastică (LAL)

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Pacienți **aduți** cu **leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, cu cromozom Philadelphia negativ**

CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Alăptare (în timpul și cel puțin 48 ore după încheierea tratamentului)

TRATAMENT

- tratamentul se inițiază sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice
- la inițierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 9 zile în cazul ciclului 1 și pentru cel puțin primele 2 zile din ciclul al 2-lea.
- la pacienții cu antecedente/ prezența unei patologii clinice relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabilește pe baza toleranței din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudență deoarece s-au înregistrat cazuri de apariție tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu
- pentru toate ciclurile subsecvente: la inițiere și reinițiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experiență /spitalizare.
- **Doze și mod de administrare:**
 - o pacienții pot primi 2 cicluri de tratament
 - o un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
 - o ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
 - o pacienții care au obținut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi, pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare
 - RC(remisiune completă): ≤ 5% blaști în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărărilor sanguine (Trombocite > 100.000/mmc și neutrofile > 1.000/mmc)
 - RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială): ≤ 5% blaști în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărărilor sanguine (Trombocite > 50.000/mmc și neutrofile > 500/mmc)

- **Doza recomandată** (pentru pacienții de cel puțin 45 Kg):

| Ciclul 1 | | Interval liber 2 săptămâni (zilele 29 – 42) | Ciclul 2 și ciclurile subsecvente (ziua 1 – 28) |
|---------------------------------|-------------------------------------|---|---|
| Doza inițială Ziua 1- 7 | Doza subsecventă Ziua 8 - 28 | | 28 mcg/zi – perfuzie continuă |
| 9 mcg/zi – perfuzie continuă | 28 mcg/zi – perfuzie continuă | | |

- Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrarea timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.
- **Premedicație și medicație adjuvantă:**
 - 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înaintea inițierii fiecărui ciclu terapeutic
 - tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 ore ale fiecărui ciclu terapeutic.
 - profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea și în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central
- **Tratamentul pre-fază pentru pacienții cu masa tumorală mare** (blaști leucemici $\geq 50\%$ în măduva osoasă sau $> 15.000/mm^3$ în sângele periferic):
 - Dexametazona (a nu se depăși 24 mg/zi)
- **Ajustarea dozelor**
 - Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariției unor toxicități severe (grad 3) sau amenințătoare de viață (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor enzimelor hepatice și oricare alte toxicități relevante clinic.
 - Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depășește 7 zile, se continuă același ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte și după întreruperea tratamentului
 - Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou.
 - Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a se rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatumomab (excepție cazurile descrise în tabel)

| Toxicitate | Grad* | Acțiune |
|------------------------------------|--------|--|
| Sindromul de eliberare de citokine | Grad 3 | Se întrerupe blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 9 mcg/zi; se |

| | | |
|---|-----------|---|
| Sindromul de liză tumorală | | escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare |
| | Grad 4 | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Toxicitate neurologică | Convulsii | Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie |
| | Grad 3 | Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. Pentru reinițiere se administrează premedicație cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul. |
| | Grad 4 | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Creșterea valorilor enzimelor hepatice | Grad 3 | Dacă sunt relevante clinic se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. |
| | Grad 4 | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Alte reacții adverse clinic relevante (apreciate de medicul curant) | Grad 3 | Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu re apare. |
| | Grad 4 | Se întrerupe permanent tratamentul |

*Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0.

Gradul 3 este sever; gradul 4 este amenințător de viață.

o **Mod de administrare:**

- Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.
- Manipularea și prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor din RCP
- Blinatumomabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conțină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine.

- Doza terapeutică de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantități totale de 240 ml de soluție de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:
 - 10 ml/oră pentru o durată de 24 ore
 - 5 ml/oră pentru o durată de 48 ore
 - 3,3 ml/oră pentru o durată de 72 ore
 - 2,5 ml/oră pentru o durată de 96 ore
- Alegerea duratei perfuziei trebuie făcută de către medicul curant în funcție de frecvența schimbării sacilor de perfuzie. Doza terapeutică livrată nu se modifică.
- Din motive de sterilitate, sacul de perfuzie trebuie schimbat de către personal calificat la maximum fiecare 96 ore

ATENȚIONĂRI și PRECAUȚII

- Evenimente neurologice

- au fost observate după inițierea administrării; pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conștiință, confuzie și dezorientare, tulburări de coordonare și echilibru, etc.
- timpul median de apariție a fost de 9 zile de la inițierea tratamentului; la vârstnici – 12 zile
- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
- rată mai mare de apariție la vârstnici
- se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului și monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariției unor semne sau simptome neurologice

- Infecții.

- la pacienții cărora li s-a administrat blinatumomab, s-au observat infecții grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecții oportuniste și infecții la nivelul locului de cateter), unele letale; incidența mai mare la pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2 .
- monitorizare atentă și tratament prompt

- Sindromul de eliberare de citokine

- evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de citokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creșterea bilirubinei totale, greață
- timpul mediu de debut a fost de 2 zile
- monitorizare atentă

- Reacțiile legate de perfuzie.

- în general rapide, apărând în 48 ore după inițierea perfuziei
- unii – apariție întârziată sau în cicluri ulterioare
- monitorizare atentă, în special în timpul inițierii primului și al doilea ciclu de tratament

- Sindromul de liză tumorală

- poate fi amenințator de viață
- măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă și terapie uricozurică) și monitorizare atentă a funcției renale și a balanței hidrice în primele 48 ore după prima infuzie.

- **Imunizări**

- Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puțin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului și până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după ultimul ciclu de tratament

PRESCRIPTORI

Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog. ”

DCI: RAMUCIRUMABUM

I. Indicații:

1. În asocieri 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

II. Stadializarea afecțiunii: neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică avansat sau metastatic

III. Criterii de includere:

- Pacienti cu neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platina și/sau fluoropirimidină
- vârsta > 18 ani

IV. Tratament și mod de administrare

A. 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 sangvină în vederea evaluării funcției hepatice.

B. Tratament de linia a II a în monoterapie

Doza recomandată de RAMUCIRUMAB în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni.

Se recomandă 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.

V. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

VI. Monitorizarea tratamentului:

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

| | Criteria |
|--|--|
| 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 | $\leq 1,5$ x limita superioară a valorilor normale (LSVN) |
| Aspartat aminotransferaza (AST) /Alanin aminotransferaza (ALT) | Fără metastaze hepatice: ALT/AST ≤ 3 x LSVN Cu metastaze hepatice: ALT/AST ≤ 5 x LSVN |

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

Modificarea dozelor:

- Reacții asociate administrării în perfuzie: În cazul reacțiilor de grad 1 sau 2 se va reduce viteza de administrare a perfuziei cu 50%
- 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
- 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 de RAMUCIRUMAB | Prima reducere a dozei | A doua reducere a dozei |
|------------------------------|------------------------|-------------------------|
| 8 mg/kg | 6 mg/kg | 5 mg/kg |

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situații:

- proteinurie > 3 g / 24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic
- în cazul în care nu se poate obține controlul hipertensiunii arteriale semnificative din punct de vedere clinic prin tratament antihipertensiv
- 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

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

VII. Prescriptori: medici în specialitatea în Oncologie Medicală”

DCI: DARATUMUMABUM

Indicații

- Mielomul Multiplu (MM)

CRITERII DE INCLUDERE

- În **monoterapie**, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.;
- În **asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă**, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea.

TRATAMENT

Tratamentul trebuie administrat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Daratumumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Soluția perfuzabilă se pregătește respectând tehnica aseptică, conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

- Doze și mod de administrare

- Doza recomandată este de 16 mg /kg greutate corporală,
- Schema de administrare:

A. Daratumumab în monoterapie și în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

| Săptămâni | Schemă |
|---|---|
| Săptămânile 1-8 | săptămânal (8 doze în total) |
| Săptămânile 9-24 ^a | la interval de două săptămâni (8 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b | la interval de patru săptămâni |

^a Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9

^b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

B. Daratumumab în asociere cu bortezumib (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):

| Săptămâni | Schemă |
|---|---|
| Săptămânile 1-9 | săptămânal (9 doze în total) |
| Săptămânile 10-24 ^a | la interval de trei săptămâni (5 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia bolii ^b | la interval de patru săptămâni |

^a Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10

^b Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

o **Rate de perfuzare**

După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială prezentată în tabelul de mai jos. Creșterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie.

| | Volum după diluare | Rata de perfuzare inițială (prima oră) | Creșteri ale ratei de perfuzare ^a | Rata maximă de perfuzare |
|--|--------------------|--|--|--------------------------|
| Prima perfuzie | 1000 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |
| A doua perfuzie^b | 500 ml | 50 ml/ oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |
| Perfuzii ulterioare^c | 500 ml | 100 ml/ oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |

^a Creșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie.

^b Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP \geq Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml și se vor urma instrucțiunile pentru prima perfuzie.

^c Se va utiliza o rată inițială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP \geq Grad 1 la o

rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii. Altfel, se vor urma instrucțiunile pentru a doua perfuzie.

- **Premedicație și medicație adjuvantă:**

a. Medicație administrată înaintea perfuziei.

Pentru a reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor

pacienților cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie de daratumumab:

- **Corticosteroid** (cu acțiune prelungită sau intermediară)
 - Monoterapie:
Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie, doza de corticosteroid poate fi redusă (metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos).
 - Tratament asociat:
 - Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie cu daratumumab. Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.
- **Antipiretice** (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).
- **Antihistaminice** (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

b. Medicație administrată după perfuzie.

Medicația administrată după perfuzie are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate

legate de perfuzie și se administrează astfel:

- Monoterapie:
În prima și a doua zi după toate perfuziile, trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).
- Tratament asociat:
Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia cu daratumumab. Totuși, dacă în prima zi după perfuzia cu daratumumab se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare.
- la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori.

După primele patru perfuzii, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

- **Modificarea dozelor.**

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab. Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

- **Omiterea unei (unor) doze.**

Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecință, menținându-se intervalul de tratament.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII.

A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)

- raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar.
- pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei și în perioada postperfuzie.
- abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie:
 - înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.
 - în cazul apariției **RLP de orice grad**, perfuzia cu daratumumab se va **întrerupe imediat** și se vor **trata simptomele**.
 - managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumab, după cum este prezentat mai jos:
 - **Grad 1-2 (ușoare până la moderate):** După ce simptomele reacției dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.
 - **Gradul 3 (severe):** După ce simptomele reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3.

Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.

- **Gradul 4 (cu potențial letal):** Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.

B. Neutropenia/Trombocitopenia:

Temporizarea administrării daratumumab poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab. Monitorizare pentru identificarea oricărui semn de infecție.

C. Interferența cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect):

Legarea daratumumabului la CD38, prezent la niveluri scăzute în hematii, poate duce la un rezultat pozitiv al testului Coombs indirect ce poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab.

Daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului.

Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine și a Rh-ului.

Pacienților trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul și fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumab.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie înștiințat centrul de transfuzii de sânge despre această interferență cu testele indirecte antiglobulinice.

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilității încrucișate.

D. Interferența cu determinarea Răspunsului Complet:

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1 kappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât și prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom cu proteină IgG kappa.

E. Femeile cu potențial fertil /Contracepția

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

F. Sarcina.

Daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potențiale pentru făt.

În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

G. Alăptarea.

Nu se cunoaște efectul daratumumab asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

REACTII ADVERSE

- **Infecții:** pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; gripă
- **Tulburări hematologice și limfatice:** neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- **Tulburări ale sistemului nervos:** neuropatie senzorială periferică; cefalee
- **Tulburări cardiace:** fibrilație atrială
- **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:** tuse; dispnee
- **Tulburări gastro-intestinale:** diaree; greață; vărsături
- **Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv:** spasme musculare
- **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:** fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- **Reacții legate de perfuzie**

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

| Subcategorii de raspuns | Criterii de raspuns |
|--------------------------------|---|
| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10^{-5} |
| CR imunofenotipic | CR strict plus Absenta PC cu aberatii fenotipice (clonale) la nivelul MO, dupa analiza unui numar total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori) |
| CR strict (sCR) | CR conform definitiei de mai jos plus Raport normal al FLC si Absenta PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori |
| CR | Rezultate negative la testul de imunofixare in ser si urina si Disparitia oricaror plasmocitoame de la nivelul tesuturilor moi si $\leq 5\%$ PC in MO |
| VGPR | Proteina M decelabila prin imunofixare in ser si urina, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel putin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinara < 100mg/24 ore |
| PR | Reducere \geq a proteinei M serice si reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau pana la <200 mg in 24 ore. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile este necesara o reducere $\geq 50\%$ a diferentei dintre nivelurile FLC implicate si cele neimplicate, in locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Daca protein M serica si urinara nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesara in locul proteinei M, daca procentul initial al PC din MO a fost $\geq 30\%$. Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, |

| | |
|--|--|
| | daca acestea au fost initial prezente. |
|--|--|

PC=plasmocite; MO=maduva osoasa; CR=raspuns complet; VGPR=raspuns partial foarte bun; PR=raspuns partial; ASO-PCR=reactia in lant a polimerazei, specifica anumitor alele; FLC=lanturi usoare libere.

PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).”

DCI: OLARATUMAB

I. Indicația terapeutică: Sarcom al țesuturilor moi

OLARATUMABUM în combinație cu doxorubicina este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu sarcom al țesuturilor moi în stadii avansate, care nu sunt eligibili pentru tratamentul curativ prin intervenție chirurgicală sau radioterapie și care nu au fost tratați anterior cu doxorubicină.

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu sarcom de țesuturi moi în stadiu avansat, la care tratamentul curativ nu este posibil sau nu este indicat (**orice tip de sarcom de țesuturi moi, inclusiv sarcom sinovial, mai puțin sarcom Kaposi**)
- Pacienți care nu au fost tratați anterior cu doxorubicina (sau o alta antraciclina)
- Pacienți cu vârstă adultă (vârsta ≥ 18 ani)
- Status de performanță (ECOG PS) ≤ 2

III. Criterii de excludere din tratament

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Tratament anterior cu doxorubicina sau orice alta antraciclina
- Un tratament anterior care a avut ca țintă terapeutică PDGF sau PDGF-R
- Metastaze cerebrale **simptomatice, netratate** anterior
- Frație de ejeecție $\leq 50\%$, măsurată într-un interval de 21 de zile anterior administrării
- Angină pectoral instabilă, angioplastie, stent cardiac sau infarct miocardic **la mai puțin de 6 luni de la administrare**
- Sarcina și alăptarea

IV. Tratament și mod de administrare

Schema terapeutică recomandată: asociere **olaratumab + doxorubicină x 8 cicluri**, urmate de **olaratumab in monoterapie** pana la progresia bolii sau toxicitate semnificativa.

Olaratumab: doza recomandata este de **15 mg/kg**, administrată în perfuzie intravenoasă în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni, până la progresia bolii sau până la apariția toxicității intolerabile. Se asociază cu doxorubicină pentru maxim 8 cicluri de tratament, după care se continua administrarea olaratumab în monoterapie, la pacienții care nu prezintă progresia bolii.

Doxorubicina: se administrează în ziua 1 a fiecărui ciclu de tratament, după perfuzia cu olaratumab, in doza de **75 mg/mp**; se administrează maxim 8 cicluri de doxorubicina (asociat la olaratumab).

Premedicație

Premedicație obligatorie cu 30-60 de minute înainte de administrarea olaratumab **in zilele 1 și 8 ale ciclurilor** de tratament:

- antagonist H1 (de exemplu difenhidramină)
- dexametazonă (sau echivalent).

În cazul **reacțiilor adverse legate de perfuzie (RAP) de grad 1 sau 2:**

- se va întrerupe perfuzia
- se va administra, după caz: paracetamol, antagonist H1 și dexametazonă (sau medicamente echivalente).
- La toate ciclurile ulterioare, se va administra premedicație cu: clorhidrat de difenhidramină, paracetamol sau dexametazonă (sau echivalente).

În cazul în care nu este posibilă administrarea intravenoasă a unui antagonist H1, se va administra premedicație alternativă echivalentă (exemplu clorhidrat de difenhidramină administrat oral, cu minim 90 de minute înainte de administrarea perfuziei).

V. Monitorizarea tratamentului:

Funcția cardiacă (consult cardiologic, EKG și eco-cardiografie) trebuie evaluată la inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.

Evaluarea imagistica a răspunsului la tratament, va fi efectuată periodic, prin examen CT sau RMN

Hemoleucograma este obligatorie înainte de administrarea olaratumab în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu. La pacienții neutropenici se va administra tratament suportiv, cum ar fi antibiotice sau G-CSF, conform ghidurilor locale.

Parametrii coagulării trebuie monitorizați la pacienții cu predispoziție la sângerare, precum cei care folosesc anticoagulante.

Pentru **ajustarea dozelor** datorită efectelor secundare, se recomandă **consultarea RCP olaratumab.**

La pacienții cu dietă cu restricție de sodiu trebuie avut în vedere faptul că fiecare flacon de olaratumab 19 ml conține 22 mg sodiu.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia bolii documentată imagistic (ex CT sau RMN sau PET-CT) sau clinic (deteriorare simptomatică sau evoluție loco-regională evidențiată prin examen clinic)
- Apariția toxicității intolerabile
- În cazul apariției reacțiilor adverse legate de perfuzie (RAP) grad 3-4

VII. Prescriptori: medici în specialitatea Oncologie Medicală

DCI: IBRUTINIBUM

DEFINITIA AFECTIUNII:

- Leucemie limfatica cronica (LLC) și
- limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar.
- Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- a) pacientii **adulti** (peste 18 ani) cu **Leucemie limfatica cronica (LLC)**
 - a. ca tratament de **prima linie - in monoterapie,**
 - b. pacienti **care au primit anterior cel putin o linie** de tratament - in **monoterapie**
 - c. **boala activa: minim 1 criteriu IWCLL indeplinit**
- b) pacientii **adulti** (peste 18 ani) cu **Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM)** care **nu au raspuns** sau **au recazut** dupa tratamentul administrat anterior - in **monoterapie**
- c) pacientii **adulti** (peste 18 ani) cu **Macroglobulinemie Waldenstrom**
 - a. care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia intai - in **monoterapie.**
 - b. carora li s-a administrat cel putin o terapie anterioara - in **monoterapie**
- d) **diagnostic confirmat** de LLC/LCM/MW (prin **imunofenotipare** prin citometrie in flux sau examen histopatologic cu **imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeza si dozari**)

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcina
- Insuficienta hepatica severa clasa Child Pugh C

TRATAMENT

Doze

1. Pentru **LLC** doza de ibrutinib recomandata este de **420mg (3 capsule de 140mg) odata pe zi,** administrate oral
2. Pentru **LCM** doza de ibrutinib recomandata este de **560mg (4caps de 140mg) odata pe zi,** administrate oral
3. Pentru **MW** doza de ibrutinib recomandata este de **420mg (3 capsule de 140mg) odata pe zi,** administrate oral

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral odata pe zi cu un pahar cu apa la aproximativ aceeasi ora in fiecare zi. Capsulele se inghit intregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mesteca. Se pot lua inainte sau dupa masa.

Contraindicatii

- Hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipienti.
- sarcina
- La pacientii tratati cu ibrutinib este **contraindicata utilizarea preparatelor pe baza de plante ce contin sunatoare; ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.**

Ajustarea dozelor

- tratamentul cu ibrutinib trebuie **intrerupt** pentru oricare **toxicitate non-hematologica grd ≥ 3 , neutropenie grd ≥ 3 cu infectie sau febra sau toxicitate hematologica grd.4.**
- dupa rezolvarea completa sau reducerea toxicitatii la grd1, tratamentul se reia cu aceeasi doza; daca toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 1caps (140mg)/zi; daca este nevoie, doza zilnica se mai poate reduce cu o capsula/zi; dacă toxicitatea persista sau reapare dupa 2 reduceri de doza, se renunta la tratamentul cu ibrutinib.

| Aparitia toxicitatii | Modificarea dozei dupa recuperare | |
|-----------------------------|---|---|
| | LCM | LLC / MW |
| Prima | se reia administrarea cu doza de 560 mg, zilnic | se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic |
| A doua | se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic | se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic |
| A treia | se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic | se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic |
| A patra | se intrerupe tratamentul cu IBRUTINIB | se intrerupe tratamentul cu IBRUTINIB |

- pentru pacientii **varstnici** nu este necesara ajustarea dozei.
- **insuficienta renala** - nu este necesara ajustarea dozei la pacientii cu insuficienta renala; la pacientii cu insuficienta renala severa (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depasesc riscurile, iar pacientii trebuie monitorizati indeaproape pentru semne de toxicitate.
- **insuficienta hepatica** - la pacientii cu functia hepatica afectata usor sau moderat (Child- Pugh cls A si B) doza recomandata este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandata administrarea ibrutinib la pacientii cu disfunctie hepatica severa.

- **Interacțiuni medicamentoase**

1. Medicamentele care au un mecanism de acțiune care **inhiba puternic sau moderat CYP3A** potentează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:
 - În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puțin) sau reducerea dozei la 140 mg (1caps)/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
 - În cazul inhibitorilor moderati: reducerea dozei la 280 mg (2caps)/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
2. Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care **inhiba ușor CYP3A**.
3. Utilizarea concomitentă a **inductorilor puternici sau moderati ai CYP3A4** trebuie evitată deoarece scade concentrația plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului pentru lipsa eficacității.
4. **Inductorii slabi** pot fi utilizați concomitent cu ibrutinibul cu condiția monitorizării pacienților pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Perioada de tratament.

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

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI SI PERIODICITATE)

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sangerare, sdr. de leucostază) sau non-hematologică.

Se recomandă controlul lunar sau la nevoie mai frecvent, al hemogramei, funcției hepatice, renale, electrolitilor; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică (la aprecierea medicului) a EKG (pentru estimarea intervalului QT)..

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

Se va monitoriza lunar hemoleucograma completă - citopenie.

La pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și ECG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liza tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonara interstitiala.

CRITERII DE EVALUARE A RASPUNSULUI LA TRATAMENT

- a. Eficienta tratamentului cu ibrutinib in **LLC** si **LCM** se apreciaza pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's Lymphoma):
 - criterii hematologice: disparitia/reducerea limfocitozei din măduva/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei- și
 - clinic: reducerea/disparitia adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.
- b. Eficienta tratamentului cu ibrutinib in **MW** se apreciaza conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se intrerupe:

- cand apare progresia bolii sub tratament si se pierde beneficiul clinic;
- cand apare toxicitate inacceptabila sau toxicitatea persista dupa doua scaderi succesive de doza;
- cand pacientul necesita obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcina.

PARTICULARITATI:

- **Limfocitoza** ca efect farmacodinamic
 - o dupa initierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacientii cu LLC tratati cu ibrutinib, s-a observat o crestere reversibila a numărului de limfocite (de exemplu o crestere de $\geq 50\%$ fata de valoarea initiala si un numar absolut $> 5000/\text{mmc}$), deseori asociata cu reducerea limfadenopatiei.
 - o această limfocitoza observata reprezinta un efect farmacodinamic si **NU** trebuie considerata boala progresiva, in absenta altor constatari clinice.
 - o apare de obicei in primele cateva saptamani de tratament cu ibrutinib (durata mediana de timp 1,1 saptamani) si de obicei dispare intr-un interval median de timp de 18,7 saptamani la pacientii cu LLC.

ATENTIONARI SI PRECAUTII SPECIALE:

- ibrutinib **NU** trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- **Warfarina** sau alti antagonisti ai vitaminei **K** - **NU** trebuie administrati concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi **uleiul de peste** si **preparatele cu vitamina E**.

- Tratamentul cu ibrutinib **trebuie intrerupt pentru un interval minim de 3-7 zile pre- si post-operator** in functie de tipul interventiei chirurgicale si riscul de sangerare.
- In caz de **leucostaza** trebuie luata in considerare intreruperea temporara a tratamentului cu ibrutinib.
- In prezenta semnelor de boala pulmonara interstitiala (BPI) se intrerupe tratamentul cu ibrutinib si se administreaza tratament specific; daca simptomatologia persista se vor lua in considerare riscurile si beneficiile tratamentului cu ibrutinib si in cazul continuarii tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacientii cu fibrilatie atriala cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea in vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacientii cu fibrilatie atriala preexistenta ce necesita terapie anticoagulanta se vor lua in considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacientii cu risc de scurtare suplimentara a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom in antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie facuta cu multa precautie si monitorizare atenta
- In timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate in perioada fertila trebuie sa utilizeze mijloace de contraceptie
- alaptarea trebuie intrerupta in timpul tratamentului cu ibrutinib
- **risc de reactivare a hepatitei VHB+**; se recomanda:
 - o testare pentru infectie VHB inaintea inceperii tratamentului;
 - o la pacientii cu serologie pozitiva VHB decizia inceperii tratamentului se ia impreuna cu un medic specialist in boli hepatice
 - o monitorizare atenta a purtatorilor de VHB, impreuna cu un medic expert in boala hepatica, 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.

PRESCRIPTORI

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

DCI: Palbociclibum

I. Indicații:

- Palbociclib este indicat în tratamentul cancerului mamar avansat local, metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu, în următoarea situații:
 - în prima linie de tratament hormonal, în asocieră cu un inhibitor de aromatază

La femeile în pre- sau perimenopauză, tratamentul endocrin trebuie combinat cu un agonist al hormonului de eliberare al hormonului luteinizant (LHRH).

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici și sau progesteronici) și expresie negativă pentru receptorul HER2-neu
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH

IV. Tratament:

- Palbociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.
- Doza recomandată este de **palbociclib** 125 mg o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu palbociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă. Atunci când este administrat concomitent cu palbociclib, doza recomandată de **letrozol** este de 2,5 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu pe parcursul ciclului de 28 de zile. Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu palbociclib și inhibitor de aromataza trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei de PALBOCICLIB – conform tabelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

V. Monitorizarea tratamentului:

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

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
- Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4
- Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție deoarece palbociclib are proprietăți mielosupresive

VI. Întreruperea tratamentului:

- Progresia bolii (obiectivat imagistic si/sau clinic)
- Toxicități inacceptabile
- Dacă, datorita reactiilor adverse, este necesara reducerea dozei sub 75 mg/zi

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.”

DCI: PANOBINOSTATUM

INDICAȚIE

- Mielomul Multiplu (MM)

CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu bortezumib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezumib și o substanță imunomodulatoare.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea.
- Infecții active netratate

TRATAMENT

Tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

- Doze și mod de administrare

o Mod de administrare:

- pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeași oră a zilei.
- capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente și nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate.
- dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei.
- dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

o Doze recomandate:

▪ Panobinostat

- doza inițială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 și 12 ale unui ciclu de 21 zile.
- pacienții trebuie tratați inițial timp de opt cicluri.
- la pacienții care obțin beneficii clinice tratamentul se continuă cu alte opt cicluri suplimentare
- durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).

▪ Bortezumib

- doza recomandată de bortezumib este de 1,3 mg/m², administrată injectabil

▪ Dexametazona

- doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.

Panobinostat este administrat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, conform Tabelelor 1 și 2.

Trebuie consultate informațiile privind prescrierea bortezomibului și dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 1- 8)

| Ciclurile 1- 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni) | Săptămâna 1 Zilele | | | | | | Săptămâna 2 Zilele | | | | | | Săptămâna 3 |
|---|-----------------------|---|---|---|---|--|-----------------------|---|----|----|----|--|----------------------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Perioadă de pauză |
| Bortezomib | 1 | | | 4 | | | 8 | | | 11 | | | Perioadă de pauză |
| Dexametazonă | 1 | 2 | | 4 | 5 | | 8 | 9 | | 11 | 12 | | Perioadă de pauză |

Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 9- 16)

| Ciclurile 9- 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni) | Săptămâna 1 Zilele | | | | | | Săptămâna 2 Zilele | | | | | | Săptămâna 3 |
|--|-----------------------|---|---|--|---|--|-----------------------|---|----|--|----|--|----------------------|
| Farydak | 1 | | 3 | | 5 | | 8 | | 10 | | 12 | | Perioadă de pauză |
| Bortezomib | 1 | | | | | | 8 | | | | | | Perioadă de pauză |
| Dexametazonă | 1 | 2 | | | | | 8 | 9 | | | | | Perioadă de pauză |

○ **Modificarea dozelor.**

- Modificarea dozei și/sau schemei de tratament se face în funcție de tolerabilitatea individuală.
- Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (și anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg și trebuie menținută aceeași schemă de tratament (ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni).

▪ **Trombocitopenie**

- Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de bortezomib, respectiv în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1- 8 (vezi Tabelul 1), și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9-16 (vezi Tabelul 2).

- Dacă pacienții prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului și scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).
- La pacienții cu un număr al trombocitelor de $< 50 \times 10^9/l$ (complicată cu hemoragie) sau $< 25 \times 10^9/l$, tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt și reluat la o doză scăzută atunci când numărul trombocitelor revine la $\geq 50 \times 10^9/l$. Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori $\geq 50 \times 10^9/l$.
- Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat.
- Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului și/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetate de trombocite.
- Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei

| Gradul trombocitopeniei în ziua tratamentului | Modificarea dozei inițiale de panobinostat | Doza de panobinostat la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$) | Modificarea dozei inițiale de bortezomib | Doza de bortezomib la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$) | |
|---|--|--|--|--|--------------------------|
| | | | | 1 doză omisă | Mai mult de 1 doză omisă |
| Gradul 3 Număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ cu hemoragie | Se omite doza. | Se reia la doză scăzută. | Se omite doza. | Se reia la aceeași doză. | Se reia la doză scăzută. |
| Număr de trombocite gradul 4 $< 25 \times 10^9/l$ | Se omite doza. | Se reia la doză scăzută. | Se omite doza. | Se reia la aceeași doză. | Se reia la doză scăzută. |

▪ Toxicitate gastro-intestinală

- Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienții tratați cu panobinostat.
- Pacienții care prezintă diaree și greață sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.
- La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).
- În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetic, administrarea

panobinostatului trebuie întreruptă temporar și reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.

- Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului și în conformitate cu practica medicală locală

Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicității gastro-intestinale

| Reacție adversă la medicament | Grad în ziua tratamentului | Modificarea dozei inițiale de panobinostat | Doza de panobinostat la revenirea la ≤ gradul 1 | Modificarea dozei inițiale de bortezomib | Doza de bortezomib la revenirea la ≤ gradul 1 |
|-------------------------------|---|--|---|--|---|
| Diaree | Gradul 2 în ciuda administrării unui medicament antidiareic | Se omite doza. | Se reia la aceeași doză. | Se omite doza. | Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână. |
| | Gradul 3 în ciuda administrării unui antidiareic | Se omite doza. | Se reia la doză scăzută. | Se omite doza. | Se reia la doză scăzută sau la aceeași doză, dar cu o frecvență de o dată pe săptămână. |
| | Gradul 4 în ciuda administrării unui medicament antidiareic | Se oprește tratamentul definitiv. | | Se oprește tratamentul definitiv. | |

▪ Neutropenie

- Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei (Tabelul 5).
- În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de creștere (de exemplu G-CSF).
- Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei și/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare și/sau în cazul infecțiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariției neutropeniei

| Gradul neutropeniei în ziua tratamentului | Modificarea dozei inițiale de panobinostat | Doza de panobinostat la revenirea la neutropenie de grad 2 (<1,5- 1,0 x 10⁹/l) | Modificarea dozei inițiale de bortezomib | Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de gradul 2 (<1,5- 1,0 x 10⁹/l) |
|---|---|---|---|---|
| Neutropenie gradul 3 (<1,0- 0,5 x 10 ⁹ /l) | Se omite doza. | Se reia la aceeași doză. | Se omite doza. | Se reia la aceeași doză. |
| Neutropenie gradul 4 (<0,5 x 10 ⁹ /l) sau neutropenie febrilă (<1,0 x 10 ⁹ /l și febră ≥38,5°C) | Se omite doza. | Se reia la doză scăzută. | Se omite doza. | Se reia la aceeași doză. |

▪ Insuficiența hepatică

- Insuficiența hepatică ușoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcție de tolerabilitatea pacientului.
- Insuficiența hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcție de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvența monitorizării acestor pacienți trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creșterea dozei.
- Panobinostat nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza lipsei experienței și a datelor de siguranță la această populație.

Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică

| Gradul insuficienței hepatice * | Nivelul bilirubinei | Valori SGOT (AST) | Modificarea dozei inițiale de panobinostat | Modificarea dozei inițiale de bortezomib |
|---|--------------------------|-------------------|---|--|
| Ușoară | ≤1,0 x LNS | >LNS | Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului. | Nu există. |
| | >1,0 x LNS și ≤1,5 x LNS | Oricare | | |
| Moderată | >1,5 x LNS și ≤3,0 x LNS | Oricare | Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului. | Se scade doza de bortezomib până la 0,7 mg/m ² în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 1,0 mg/m ² sau reducerea ulterioară a dozei până la 0,5 mg/m ² în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului. |
| SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică; AST = aspartat aminotransferază LNS = limita normală superioară * Pe baza clasificării NCI- CTEP | | | | |

- Prelungirea intervalului QTc
 - În cazul apariției unui interval QT lung anterior inițierii tratamentului cu panobinostat (QTcF ≥480 msec la momentul inițial), inițierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie QTcF predozare revine la <480 msec; suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea inițierii terapiei cu panobinostat.
 - În cazul apariției prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:
 - Doza trebuie omisă dacă QTcF este ≥ 480 msec sau peste 60 msec față de valoarea inițială.
 - Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza inițială la prima apariție sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurentă.
 - Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.
 - Dacă orice valoare a intervalului QTcF este peste 500 msec, terapia cu panobinostat trebuie oprită definitiv.

- Alte reacții adverse la medicament.

- Pentru pacienții care prezintă reacții adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:
 - recurența toxicității de gradul 2 CTC sau gradele 3 și 4 CTC – se omite doza până la revenirea la gradul ≤ 1 CTC și se reia tratamentul la o doză scăzută.
 - recurența toxicității de gradul 3 sau 4 CTC – o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacția adversă s-a remediat și a revenit la gradul < 1 CTC.
- Vârstnici
 - La pacienții cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor inițiale ale componentelor schemei combinate, în funcție de starea generală a pacientului și de bolile concomitente:
 - Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg și, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu.
 - Tratamentul cu bortezomib poate fi început la o doză de 1,3 mg/ m² o dată pe săptămână, în zilele 1 și 8, și
 - Tratamentul cu dexametazona la doza de 20 mg în zilele 1 și 8.
- Inhibitori potenți ai CYP3A4
 - La pacienții care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A și/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodon), doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg .
 - Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.
 - La pacienții cu insuficiență hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienței și datelor de siguranță la această grupă de pacienți.
 - Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienții cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacțiilor adverse.
 - Dacă nu se poate evita administrarea, pacienții trebuie monitorizați atent și poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic
- Monitorizarea tratamentului
 - Hemoleucogramă

- Hemoleucogramă completă înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat; numărul inițial de trombocite trebuie să fie $\geq 100 \times 10^9/l$, iar numărul absolut inițial de neutrofile (NAN) $\geq 100 \times 10^9/l$.
- Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecție cu bortezumib (în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.
- Anterior inițierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinație cu bortezumib și dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puțin $\geq 100 \times 10^9/l$.
- Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul „perioadei de pauză” – de exemplu în zilele 15 și/sau 18, mai ales la pacienții ≥ 65 ani și la pacienții cu număr inițial de trombocite situat sub $\geq 100 \times 10^9/l$.
- EKG
 - Deoarece panobinostat poate crește intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului și repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.
 - Valoarea QTcF trebuie să fie <480 msec înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat .
- Electroliți
 - Valorile electroliților, mai ales potasiu, magneziu și fosfor, trebuie măsurate la momentul inițial și monitorizate periodic conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu diaree.
 - Valorile anormale trebuie corectate conform indicațiilor clinice.
- Teste ale funcției hepatice
 - Funcția hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului și, regulat, pe durata tratamentului, conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu insuficiență hepatică.
- Teste ale funcției tiroidei
 - Deoarece s-a raportat apariția unui hipotiroidism ușor la pacienții tratați cu panobinostat + bortezumib + dexametazonă, ce a necesitat uneori tratament, trebuie monitorizate funcțiile glandei tiroide și glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber și TSH), conform indicațiilor clinice.
- Vârstnici
 - Deoarece pacienții cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvență mai ridicată a anumitor evenimente adverse și întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie și toxicitate gastrointestinală.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII.

▪ Hemoragia

- Hemoragia a fost raportată la pacienți în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală și pulmonară.
- Atenție la riscul crescut de apariție a trombocitopeniei și la posibilitatea apariției hemoragiei, mai ales la pacienții cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.

▪ Infecție

- La pacienții cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecții localizate și sistemice:
 - infecții bacteriene: pneumonie,
 - infecții fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,
 - infecții virale: hepatită B; herpes simplex,unele severe ce au dus la apariția sepsisului sau la insuficiență organică sau multiorganică cu rezultate letale.
- Tratamentul cu panobinostat nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active.
- Infecțiile existente trebuie tratate anterior inițierii terapiei.
- În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecțios și trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.
- Dacă se stabilește un diagnostic de infecție fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament antifungic adecvat.

▪ Femei aflate la vârstă fertilă

- Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinație cu borteomib și dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului.
- Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

▪ Sarcina

- Datorită modului de acțiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potențial la făt este ridicat.

- Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri pentru făt.
- Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

REACTII ADVERSE

- **Infecții:** pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; infecții virale; candidoza; sepsis
- **Tulburări hematologice și limfatice:** neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- **Tulburări ale sistemului nervos:** ameteli; cefalee
- **Tulburări cardio-vasculare:** bradicardie, tahicardie, fibrilație atrială, hipo/hipertensiune arterială
- **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:** tuse; dispnee
- **Tulburări gastro-intestinale:** diaree; greață; vărsături; durere abdominală; dispepsie
- **Tulburări metabolice și de nutriție:** inapetență, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie
- **Tulburări psihice:** insomnie
- **Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:** fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie. ”

DCI: VENETOCLAX

INDICAȚIE:

- Leucemia limfocitara cronică (LLC)

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Pacienții **adulți** (peste 18 ani) cu **Leucemie limfatica cronică (LLC) – în monoterapie**
 - a. în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.
 - b. în absența deleției 17p sau a mutației TP53 – pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare
- Sarcina și alăptarea.
- Insuficiența hepatică severă

TRATAMENT

Tratamentul cu venetoclax trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hemato-oncologice.

• Doza recomandată:

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

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru scăderea treptată a încărcăturii tumorale și a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală (SLT).

Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei

| Săptămâna | Doza zilnică de venetoclax |
|------------------|-----------------------------------|
| 1 | 20 mg |
| 2 | 50 mg |
| 3 | 100 mg |

| | |
|---------------|--------|
| 4 | 200 mg |
| 5 și ulterior | 400 mg |

- **Mod de administrare**

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

- **Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală:**

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.
- Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei.
- Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori:
 - încărcătura tumorală semnificativă [exemplu: orice ganglion cu diametrul ≥ 5 cm sau număr absolut de limfocite (NAL) $\geq 25 \times 10^9 /l$] crește riscul apariției SLT în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax.
 - funcția renală diminuată (clearance al creatininei [CICr] < 80 ml/min contribuie la creșterea suplimentară a riscului
- Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.
- **Măsuri:**
 - Evaluarea încărcăturii tumorale înainte începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (ex: computer tomograf)
 - Teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinina; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente.
 - Hidratare. Pacienții trebuie să consume 1,5 – 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele inițierii tratamentului ca și la fiecare creștere ulterioară a dozei. În funcție de starea clinică și de riscul general de SLT ca și în cazul pacienților ce nu se pot hidrata oral se vor administra lichide intravenos.

- Medicamente care scad acidul uric. La pacienții cu concentrații crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei.
- Analize de laborator.
 - a. Înainte de administrarea dozei:
 - efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienților înainte de administrarea dozei inițiale, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale preexistente.
 - testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei.
 - b. După administrarea dozei:
 - pentru pacienții cu risc de apariție a SLT, testele biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore și la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată.
 - dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat.
 - nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore.
 - același program de monitorizare se va efectua la inițierea dozei de 50 mg și după aceea la pacienții care continuă să fie cu risc la creșterea ulterioară a dozei.
- Spitalizare. În funcție de evaluarea medicului, unii pacienți, mai ales cei cu risc crescut de apariție a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare mai susținute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei.

• **Ajustarea dozelor:**

a. **Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală.**

- Când un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită.
- Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima

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

b. Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate.

- Tratamentul cu venetoclax trebuie oprit în cazul apariției:
 - oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic,
 - neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau
 - a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei.
- După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
- În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din tabel. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.
- La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

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

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

| | |
|--|----|
| 50 | 20 |
| 20 | 10 |
| ^a Doza modificată trebuie continuată timp de 1 săptămână înainte de creșterea acesteia. | |

c. Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT și a altor fenomene toxice
- Perioada de inițiere și de ajustare a dozei
 - Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A
 - Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A; trebuie luată în considerare utilizarea de alternative terapeutice.
 - În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puțin 50%.
 - Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.
- După terminarea perioadei de ajustare a dozei.
 - Pentru pacienții care primesc o doză zilnică constantă de venetoclax, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A și cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A.
 - Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată.
 - Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

• **Omiterea unei doze.**

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi.
- În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare.

- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

- **Durata tratamentului:**

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

REAȚII ADVERSE:

- Hematologice: neutropenie, anemie
- Infecții: infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonie, infecții ale căilor urinare
- Tulburări metabolice: sindromul de liză tumorală, hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hiperuricemie, hipocalcemie, creșterea creatininei
- Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături, diaree, constipație
- Tulburări generale: fatigabilitate

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- **Insuficiența renală**
 - Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (ClCr ≥ 30 ml/min și < 90 ml/min).
 - La pacienții cu insuficiență renală (ClCr < 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie și monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
 - Venetoclax poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariție a SLT.
- **Insuficiența hepatică**
 - Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar deoarece s-a observat o tendință de creștere a incidenței reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, acești pacienți trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
 - Nu se recomandă utilizarea venetoclax la pacienții cu insuficiență hepatică severă.
- **Neutropenie .**
 - La pacienții tratați cu venetoclax s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4.

- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.
- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă.
- În cazul oricăror semne de infecție, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene.
- **Imunizare.**
 - Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.
- **Femeile aflate la vârsta fertilă / Contracepția la femei.**
 - Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax și timp de cel puțin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.
 - În prezent nu se cunoaște dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.
- **Sarcina și alăptarea.**
 - Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii
 - Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.
- **Fertilitate.**
 - Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienți de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

PRESCRIPTORI:

- Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).”

DCI: BEVACIZUMABUM

A. Definiția afecțiunii: Cancer colorectal

I. Stadiulizarea afecțiunii: metastatic

II. Criterii de includere

1. Cancer colorectal metastatic în asociere cu chimioterapie pe baza de fluoropirimidine (indiferent de linia de tratament, inclusiv întreținere).

2. La pacienți cu:

a) vârsta > 18 ani

b) funcție hemato-formatoare, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF: neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/L$, trombocite $\geq 100 \times 10^9/L$ și Hemoglobină ≥ 9 g/L, bilirubina serică $\leq 1,5 \times$ LSN, fosfataza alcalină $\leq 2,5 \times$ LSN sau $\leq 5 \times$ LSN în prezența metastazelor hepatice; ALT și AST $\leq 2,5 \times$ LSN sau $\leq 5 \times$ LSN în prezența metastazelor hepatice; creatinină serică $\leq 1,5 \times$ LSN sau clearance al creatininei > 50 mL/min.

III. Criterii de excludere din tratament:

1. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile

2. Tratamentul se oprește în caz de progresie a bolii când bevacizumab se administrează în linia a doua.

3. Tratamentul se oprește în caz de a doua progresie a bolii când Bevacizumab se administrează în linia întâi.

4. Instalare de efecte secundare severe:

- perforație gastro-intestinală

- fistulă TE (traheoesofagiană) sau orice fistulă de grad 4

- evenimente tromboembolice arteriale

- embolism pulmonar, care pune în pericol viața (gradul 4), iar pacienții cu embolism pulmonar de grad ≤ 3 trebuie atent monitorizați.

IV. Tratament

a) 5 mg/kgc, sau 10 mg/kgc administrat o dată la două săptămâni sau 7,5 mg/kgc sau 15mg/kgc administrat o dată la 3 săptămâni, în combinație cu chimioterapia specifică;

b) se recomandă ca tratamentul să se continue până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă, chiar dacă citostaticele la care s-a asociat au fost oprite (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice citostaticelor)

V. Monitorizarea tratamentului (clinic și paraclinic)

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice

- Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale în timpul tratamentului.

- Tratamentul trebuie întrerupt definitiv la pacienții la care apare proteinurie de grad 4 (sindrom nefrotic).

VI. Reluare tratament (condiții)

- după tratarea efectelor adverse.

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală.

B. Definiția afecțiunii: Cancer mamar

Tratamentul cancerului mamar în stadiu metastatic

I. Indicații:

a) în asociere cu paclitaxel pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastatic

b) în asociere cu capecitabină pentru tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu neoplasm mamar metastatic la care tratamentul cu alte opțiuni chimioterapice incluzând taxani sau antracicline nu este considerat adecvat. Pacienții la care s-au administrat scheme terapeutice conținând taxani și antracicline, ca tratament adjuvant, în ultimele 12 luni, trebuie excluși din tratamentul cu bevacizumab în asociere cu capecitabina

II. Criterii de includere:

a) Vârstă peste 18 ani

b) Prima linie de tratament

c) ECOG 0-1

d) Status HER2 negativ (IHC 0 / + 1 sau FISH/CISH/SISH negativ, determinat în laboratoarele acreditate)

e) Stadiu metastatic

f) Neu > 1.500/mm³, tr > 100.000/mm³

g) Bilirubină ≤ 1,5 mg/dl

h) Creatinină ≤ 2 mg/dl

i) AST/ALT ≤ 2 x vn (5 x vn în cazul metastazelor hepatice)

j) PT/PTT ≤ 1,5 x vn, INR ≤ 1,5 x vn

k) Proteinuria absentă (dipstick)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

a) Afecțiuni cardiace semnificative (infarct miocardic, angină instabilă, ICC, tulburări de ritm, HTA necontrolată)

b) Antecedente de AVC

c) Antecedente de tromboză venoasă profundă

d) Proteinurie

e) Progresia bolii

IV. Durata tratamentului: până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

V. Forma de administrare:

a) i.v. 10 mg/kgc, la 2 săptămâni

b) i.v. 15 mg/kgc, la 3 săptămâni

VI. Monitorizare:

a) Determinarea proteinuriei la 3, 6, 9, 12 luni;

b) Evaluarea imagistică.

VII. Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală

C. Definiția afecțiunii: Cancer pulmonar

Bevacizumab în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină, este indicat pentru tratamentul de linia întâi (și de menținere a beneficiului terapeutic al chimioterapei de linia întâi) al pacienților cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC), avansat inoperabil, metastatic sau recurent, excluzând tipul histologic cu celule predominant scuamoase.

I. Stadializarea afecțiunii

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent.

II. Criterii de includere:

- NSCLC avansat inoperabil, metastatic sau recurent diferit de tipul histologic cu celule scuamoase ca:

-- Tratament de linia I-a în asociere cu chimioterapie cu săruri de platină până la 6 cicluri, după care se administrează bevacizumab în monoterapie până la progresia bolii,

- vârsta > 18 ani,

- status de performanță ECOG 0-1,

- tensiune arterială bine controlată (< 150/100 mmHg).

- funcție hepatică, renală și cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGF neutrofile $\geq 1500 /\text{mm}^3$, trombocite $\geq 100000/\text{mm}^3$ și hemoglobină $\geq 9 \text{ mg/dL}$, bilirubina serică $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$, ALT și AST $\leq 5 \times \text{LSN}$; creatinină serică $\leq 1,5 \times \text{LSN}$

III. Tratament

- Doza recomandată de bevacizumab este de 7,5 mg/kg sau 15 mg/kg greutate corporală, administrată o dată la fiecare 3 săptămâni, sub formă de perfuzie intravenoasă, în asociere cu chimioterapia bazată pe săruri de platină.

- Tratamentul cu bevacizumab se va continua până la primele semne de progresie a bolii sau toxicitate inacceptabilă.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- Pacienții vor fi urmăriți imagistic. În caz de progresie tumorală tratamentul va fi întrerupt.

V. Criterii de excludere din tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Hipersensibilitate la medicamentele obținute pe celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) sau la alți anticorpi recombinanți umani sau umanizați.
- Istoric de hemoptizie mare
- Istoric de boală cardiacă:

a) Insuficiență cardiacă >clasa II NYHA

b) Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)

c) Hipertensiune necontrolată medicamentos

- Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 zile
- Metastaze cerebrale netratate

VI. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală

D. Definiția afecțiunii - cancer renal

I. Stadiul afecțiunii

- stadiul metastatic/local avansat

II. Criterii de includere

- Diagnostic de cancer renal confirmat histopatologic cu prognostic bun sau intermediar
- Pacienți cu carcinom renal metastatic sau local avansat chirurgical nerezecabil sau recidivat chirurgical nerezecabil ca tratament de linia I-a în asociere cu interferon alfa-2b
- vârsta > 18 ani
- funcție hepatică, renală și cardiovasculară care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de VEGFR

III. Tratament

- 10 mg/kgc, q2w, în combinație cu interferon alfa;
- doza de bevacizumab nu se reduce;
- până la progresia bolii chiar dacă interferonul la care s-a asociat a fost oprit (ex.: răspuns complet, reacții adverse specifice interferon-alfa).

IV. Monitorizarea tratamentului

- tensiunea arterială (înainte și după fiecare administrare)
- funcția hepatică, medulară (lunar)
- investigații imagistice: ecografie, CT la 3 luni sau în funcție de semnele clinice de evoluție.

V. Criterii de excludere din tratament:

- ☐ Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- ☐ Status de performanță ECOG ≥ 3
- ☐ Perforație intestinală
- ☐ Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 zile
- ☐ Istoric de boală cardiacă:
 - Insuficiență cardiacă >clasa II NYHA
 - Boală ischemică acută (infarct miocardic acut în ultimele 6 luni)
 - Hipertensiune necontrolată medicamentos
 - Tromboza venoasă/condiții trombotice fără tratament
 - Tromboză arterială

VI. Reluare tratament (condiții)

- tratamentul cu bevacizumab trebuie întrerupt temporar în cazul

a) apariției unei tromboze venoase

b) după remisiune, prin instituirea terapiei anticoagulante, tratamentul cu bevacizumab se poate relua.

VII. Prescriptori

- medici specialiști oncologie medicală.

E. Definiția afecțiunii - **carcinom ovarian avansat**

a. **Bevacizumab, în asociere cu carboplatin și paclitaxel** este indicat ca tratament de **primă linie al pacientelor adulte cu neoplasm ovarian epitelial (stadiile FIGO - IIIB, IIIC și IV)**, al trompelor uterine sau cu neoplasm peritoneal primar în stadii avansate

b. **Bevacizumab, în asociere cu carboplatin și gemcitabină sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel**, este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte la care s-a diagnosticat **prima recidivă de neoplasm ovarian epitelial**, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, **sensibile la chimioterapia cu săruri de platină**, cărora *nu li s-a administrat anterior tratament cu bevacizumab sau alți inhibitori ai factorului de creștere a endoteliului vascular (FCEV) sau terapie țintă asupra receptorului FCEV.*

c. **Bevacizumab, în asociere cu paclitaxel, topotecan sau doxorubicină lipozomală** este indicat pentru tratamentul pacientelor adulte cu **neoplasm ovarian**

epitelial, neoplasm al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar, recurente, rezistente la chimioterapia cu săruri de platină, cărora nu li s-au administrat mai mult de două scheme chimioterapice și care nu au fost tratate anterior cu bevacizumab sau cu alți inhibitori ai FCEV sau cu terapie ținta asupra receptorului FCEV .

Aceste indicații se codifică la prescriere, indiferent de indicație, prin codul 130 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

Criterii de includere:

- d. Pacienți cu vârstă adultă (vârstă peste 18 ani)
- e. Status de performanță ECOG 0-2
- f. Diagnostic de neoplasm ovarian epitelial, al trompelor uterine sau neoplasm peritoneal primar în stadii avansate, conform definițiilor expuse mai sus
- g. Valori ale analizelor de laborator care, în opinia medicului curant, sunt în limite ce permit administrarea tratamentului chimioterapic antineoplazic și a bevacizumab.

Criterii de excludere:

- h. Neoplazii ovariene, tubare sau peritoneale *non-epiteliale* sau *borderline*
- i. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 28 de zile
- j. Evenimente tromboembolice semnificative clinic în ultimele 6 luni anterior inițierii tratamentului cu Bevacizumab
- k. Sarcină / alăptare
- l. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- m. Metastaze cerebrale simptomatice, netratate anterior (*contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant*)
- n. Hipertensiune arterială necontrolată (*contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant*)
- o. Fistule, perforații, ulcere nevindecate preexistente (*contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant*)
- p. Proteinurie > 1+ (dipstick) sau > 1 g/24 ore (*contraindicație relativă, exclusiv la aprecierea medicului curant*)
- q. Alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab

Mod de administrare:

- r. Tratamentul de primă linie: Bevacizumab se administrează în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la: **progresia bolii / pentru o perioadă de maximum 15 luni / toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.
- s. Tratamentul bolii recurente, sensibilă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu carboplatina și gemcitabină, până la 6 - 10 cicluri, sau în asociere cu carboplatin și paclitaxel, până la 6 - 8 cicluri, urmate de administrarea Bevacizumab, ca monoterapie, până la **progresia bolii / toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare

mai întâi). Doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni.

- t. Tratamentul bolii recurente, rezistentă la chimioterapia cu săruri de platină: Bevacizumab este administrat în asociere cu unul din următoarele medicamente: paclitaxel (administrat săptămânal), topotecan (administrat la 3 săptămâni) sau doxorubicină lipozomală (administrată la 4 săptămâni). În asociere cu paclitaxel sau doxorubicina lipozomală, doza recomandată de Bevacizumab este de **10 mg/kgc**, la interval de 2 săptămâni. Atunci când Bevacizumab este administrat în asociere cu topotecan (administrat în zilele 1-5, o dată la interval de 3 săptămâni) doza recomandată de Bevacizumab este de **15 mg/kgc**, la interval de 3 săptămâni. Este recomandată continuarea tratamentului până la **progresia bolii / toxicitate inacceptabilă** (oricare dintre acestea apare mai întâi).

Durata tratamentului: până la progresia bolii, apariția de toxicități inacceptabile sau încheierea duratei de tratament prevăzute de protocol pentru indicația de prima linie - vezi mai sus - punctul IV, subpunctul a).

Monitorizare:

- u. progresia bolii se va confirma imagistic sau prin creșterea markerului seric CA 125 asociat cu deteriorare clinică (simptomatică).
- v. se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și a proteiuriei
- w. reluarea tratamentului cu Bevacizumab se poate face după diminuarea sau remiterea efectelor adverse recuperabile

Prescriptori: medici din specialitatea Oncologie medicală

”DCI: PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM, ETANERCEPTUM**, ABATACEPTUM**, TOCILIZUMABUM**, GOLIMUMABUM****

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ; alte denumiri: artrita cronică juvenilă, artrita reumatoidă juvenilă) reprezintă un grup heterogen de afecțiuni caracterizate prin durere, tumefiere și limitarea mobilității articulațiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creșterii, deformări articulare, complicații oculare și dizabilitate permanentă. O proporție însemnată a copiilor cu AIJ dezvoltă distrugerii articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalența AIJ este de 0,1 la 1000 copii.

Obiectivele terapiei: controlul inflamației, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcțional și ameliorarea calității vieții.

I. Criterii de includere a pacienților cu artrită idiopatică juvenilă în tratamentul cu blocați de TNF α (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab:

- este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii (1-5):

1. Vârsta și greutate:

- 1.1. pacienți cu vârstă între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab și tocilizumab;
- 1.2. pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abatacept;
- 1.3. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.

2. Prezența uneia dintre formele active de boală

Se definește ca artrită activă:

- tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mișcării însoțită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) și/sau activă (durere la mobilizare).

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

2.1. AIJ cu cel puțin 3 articulații cu mobilitate diminuată și durere la mișcare, sensibilitate la presiune sau ambele, iar în cazul asocierii cu uveită indiferent de numărul de articulații, dacă boala nu a fost controlată cu remisie sintetice convenționale.

2.2. AIJ poliarticulară (inclusiv forma oligoarticulară extinsă) care afectează 5 sau mai multe articulații.

2.3. Artrita asociată cu entezita: prezența artritei și a entezitei respectiv artrita sau entezita însoțite de cel puțin două dintre următoarele:

- artrita la băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent
- uveita anterioară acută (simptomatică)
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

La pacienții din categoria 2.3. se vor exclude AIJ sistemică sau artrita psoriazică.

2.4. Artrita psoriazică: artrită și psoriazis sau artrită și cel puțin două dintre următoarele: dactilită, unghii „înțepate”, onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

2.5. **AIJ sistemică** definită prin: artrită la una sau mai multe articulații însoțită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni și însoțită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

- erupție eritematoasă fugace;
- adenomegalii multiple;
- hepatomegalie și/sau splenomegalie;
- serozită (pericardită, pleurită și/sau peritonită).

În categoria 2.5. se vor include și cazurile cu febră și cel puțin 2 manifestări sistemice persistente și care (deși au prezentat artrită în istoricul bolii) nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

3. Pacientul se afla într-una dintre următoarele situații:

3.1 Prezența manifestărilor de mai sus (punctul 2) în ciuda tratamentului cu:

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni – sau
- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi timp de minim 3 luni – sau

3.2. Pacientul a prezentat reacții adverse inacceptabile la metotrexat sau sulfasalazină.

3.3. Boala nu a putut fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze de felul celor care expun copilul la reacții adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison).

4. Pentru formele sistemice și poliarticulare, reactanți de fază acută: VSH > 20 mm/h sau PCR \geq 3 x valoarea normală (determinate cantitativ; nu se admit determinări calitative sau semicantitative)

5. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

- infecții active concomitente;
- malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepția cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
- primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicație temporară);

- confirmarea absenței infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

a. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) \geq 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza

recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Româna de Reumatologie.

b. **Hepatitele virale**

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de 1 an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

II. Schema terapeutică cu agenți biologici

De regulă, orice terapie biologică se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (metotrexat sau sulfasalazină). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, următoarele terapii biologice pot fi folosite, în situații speciale ce trebuie documentate, în monoterapie: abatacept, adalimumab, etanercept, tocilizumab.

Alegerea terapiei biologice se va face ținând seama de forma de boală, particularitățile pacientului și criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs în parte.

a) **Tratamentul cu adalimumab** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată pentru pacienții cu vârsta între 2-12 ani este de 24 mg/m² suprafață corporală astfel: pentru pacienții cu vârsta între 2-4 ani până la maximum 20 mg adalimumab și pentru pacienții cu vârsta între 4-12 ani până la maximum 40 mg adalimumab administrate injectabil subcutanat la două săptămâni. La pacienții cu vârsta de 13 ani și peste se administrează o doză de 40 mg la două săptămâni fără să se țină cont de suprafața corporală.

- în tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convențional (DMARDs) timp de minim 3 luni sau care au contraindicație majoră la acest tratament. Doza de adalimumab

recomandată este de 24 mg/mp suprafață corporală până la o doză de maximum 40 mg administrat o dată la două săptămâni prin injecție subcutanată.

În formele de artrita asociată entezitei și cu prezența sacroiliitei active evidențiată IRM, la pacienții nonresponderi la DMARD convențional sintetic timp de 3 luni (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

b) **Tratamentul cu etanercept** în asociere cu metotrexat se începe la:

- pacienții diagnosticați cu **AIJ poliarticulară** cu factor reumatoid pozitiv sau negativ și **oligoartrite extinse** la copii și adolescenți cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convențional sintetic timp de minim 3 luni;

- tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARD convențional sintetic

- tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenți începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARD convențional sintetic.

Utilizarea etanercept la copiii cu vârste mai mici de 2 ani nu a fost studiată.

Doza de etanercept recomandată este de 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecție subcutanată, cu un interval de 3-4 zile între doze, sau 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni.

Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezența sacroiliitei evidențiată IRM.

c) **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienții cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puțin un blocant TNF**. Doza, la pacienții cu greutate corporală mai mică de 75 kg, este de 10 mg/kg, calculată pe baza greutății corporale a pacientului la fiecare administrare. La copiii și adolescenții cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulți, fără a se depăși o doză maximă de 1000 mg. Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea inițială, abatacept trebuie administrat la 2 și la 4 săptămâni după prima perfuzie și la interval de 4 săptămâni după aceea.

d) **Tratamentul cu tocilizumab** este indicat în asociere cu metotrexat la pacienții cu **artrită idiopatică juvenilă forma sistemică** care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici, precum și în asociere cu metotrexat, la pacienții cu vârsta de peste 2 ani cu **artrită idiopatică juvenilă poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **oligo-articulară extinsă** care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 12 mg/kgc administrat în pev o dată la 2 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în pev o

dată la 4 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 10 mg/kgc administrat în pev o dată la 4 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

e) **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienții cu formă poli-articulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecție subcutanată o dată pe lună, la aceeași dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

Pe baza evoluției scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulații afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH și CRP cantitativ.

1. Definirea ameliorării:

- a) $\geq 30\%$ reducere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ creștere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.

2. Definirea agravării (puseului):

- a) $\geq 30\%$ creștere a scorului în cel puțin 3 din cele 5 criterii și (eventual);
- b) $\geq 30\%$ reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
- c) cel puțin 2 articulații rămase active.

La pacienții nonresponderi la unul dintre agenții biologici sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea tratamentului, motivat cu documente medicale, medicul curant este singurul care poate propune schimbarea tratamentului cu un alt agent biologic în conformitate cu recomandările capitolului II al prezentului protocol.

Ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinții sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal și semnarea unui consimțământ informat.

IV. Criterii de excludere din tratamentul cu agenți biologici a pacienților:

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea:

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

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

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

1.3. antecedente de hipersensibilitate la substanțele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie;

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

2.1. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.2. pentru agenții anti-TNF α : pacienți cu lupus sau sindroame lupus – like

V. Precauții

1. Vaccinări.

1.1. Nu se vor administra vaccinuri vii atenuate în timpul tratamentului biologic sau în primele 3 luni de la întreruperea sa.

1.2. Înaintea inițierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinați în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naționale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică, anti-hepatita A și anti-varicela. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior inițierii terapiei biologice.

1.3. Înaintea inițierii tratamentului biologic, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric va face dovada (cu un document eliberat de medicul de familie) a vaccinării complete conform schemei de vaccinări obligatorii, precum și dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă și antihepatită A sau dovada ca pacientul pediatric a prezentat aceste boli. La cazurile cu boala activă la care medicul curant considera ca terapia biologică nu poate fi temporizată timp de 6 luni, pentru vaccinul anti-hepatita A se poate accepta 1 doză unică de vaccin anterior inițierii acestei terapii. Pentru varicela și hepatita A dovada vaccinării poate fi înlocuită de dovada serologică a imunizării (anticorpi anti-varicela de tip IgG, respectiv anticorpi anti-HAV de tip IgG).

1.4. În concordanță cu recomandările EULAR, se consideră având doze mari următoarele medicamente cortizonice și imunosupresoare următoarele:

- pulse-terapie cu metil-prednisolon
- corticoterapia în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile
- MTX ≥ 15 mg/mp/sapt (0,6 mg/kg/sapt)
- sulfasalazina ≥ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi)
- ciclosporina $\geq 2,5$ mg/kg/zi
- azatioprina $\geq 1-3$ mg/kg/zi

- ciclofosfamida $\geq 0,5 - 2$ mg/kg/zi

În cazul în care, la momentul solicitării terapiei biologice, pacienții se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) și doze mari de glucocorticoizi și nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă și/sau varicelă, medicul curant are la dispoziție scăderea dozelor de imunosupresoare sub cele menționate anterior timp de minim 2-3 săptămâni și efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

1.5. În situația în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă și/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivariolă și antihepatită A, medicul curant are obligația de a aduce la cunoștința părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatic riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal își va asuma în scris aceste riscuri.

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

VI. Medici curanți si medici prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu HG nr. 720/2008, completează dosarul pacientului care conține date despre:

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;

- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);

- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale)

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal.

- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ)

- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA \geq interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT).

- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatice B și C

- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);

- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă.

- avizul medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puțin un marker a infecției cu virusuri hepatice.

Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatic starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse, documentele sursă ale pacientului și a le pune la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale.

Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

Pentru inițierea terapiei biologice sau pentru switch se impune certificarea diagnosticului, a gradului de activitate al bolii și a necesității instituirii/modificării tratamentului biologic de către un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică dintr-un centru universitar (București, Oradea, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța) sau de către un medic pediatru, cadru didactic universitar, nominalizat prin decizie a managerului din următoarele spitale universitare: Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alessandrescu-Rusescu” București; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj Napoca; Spitalul Clinic Județean de Urgență Craiova; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sfânta Maria” Iași; Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș; Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu” Timișoara. În termen de maxim 30 de zile de la intrarea în vigoare a prezentului protocol, medicii nominalizați vor fi aduși la cunostința CNAS prin direcția de specialitate a Ministerului Sănătății.

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate. ”

DCI: NUSINERSENUM

I. DEFINITIA AFECȚIUNII

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă care rezultă din mutații la nivelul cromozomului 5q din gena SMN1. O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SMN1, este responsabilă pentru o mică parte din producția de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea afecțiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 și cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

II. INDICATII TERAPEUTICE

Nusinersen este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q.

III. CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL SPECIFIC

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experiență în tratarea pacienților cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienți, în raport cu riscurile potențiale ale tratamentului cu nusinersen. Evaluarea clinică inițială se va realiza în condiții de stare stabilă a pacientului, fără afecțiuni intercurrente, pentru a reflecta corect situația funcției motorii și respiratorii

A. Pacienți cu AMS Tip I

a. Obiectivele tratamentului

Îmbunătățirea funcției motorii și/sau menținerea funcției motorii precum și ameliorarea funcției respiratorii care implică o îmbunătățire funcțională relevantă (evitarea necesității ventilației asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariția necesității unei ventilații asistate permanente) și creșterea duratei de supraviețuire și calității vieții copilului.

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o mutație (deleție) homozigotă sau heterozigotă compusă a genei 5q SMN1;
- existența a cel puțin 2 copii ale genei SMN2;
- pacienți cu AMS tip I b sau Ic.

B. Pacienți cu AMS Tip II și Tip III

a. Obiectivele tratamentului

Ameliorarea relevantă a funcției motorii și respiratorii care implică îmbunătățirea calității vieții pacienților.

b. Criterii de inițiere a tratamentului

Se consideră eligibili pentru inițierea tratamentului cu nusinersen pacienții care îndeplinesc următoarele criterii:

- testarea genetică a demonstrat o deleție homozigotă sau heterozigota compusa a genei 5q SMN1
- existența a cel puțin 2 copii a genei SMN2;
- pacienți simptomatici cu diagnostic de atrofie musculară spinală tip II sau III;
- Scor ≤ 54 puncte la măsurarea funcției motorii cu ajutorul Scalei *Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded* (HFMSE).

Notă: Se consideră că pacienții cu un scor HFMSE al funcției motorii peste 54 puncte nu necesită tratament și vor beneficia de monitorizare clinică adecvată, considerându-se eligibili pentru tratament în situația în care se constată o scădere > 3 puncte la evaluarea cu ajutorul scalei HFMSE.

V. CRITERII DE EXCLUDERE

A. Pacienți cu AMS Tip I

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situații:

- pacienți fara confirmare genetica a bolii AMS
- pacienți cu mai puțin de 2 copii SMN2
- pacienți cu AMS tip 0
- pacienti care necesită ventilație asistate invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimile >21 zile, în absența unui episod acut reversibil sau traheostomiei) care nu este urmarea unui episod acut;
- situații clinice care pot împiedica puncția lombară (spre exemplu, pacienți la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spațiile intervertebrale) sau la care pot apare complicații importante);
- istoric de afecțiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncției lombare sau cu circulația lichidului cefalo-rahidian. Existenta unui shunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerata criteriu de excludere.

B. Pacienți cu AMS Tip II sau Tip III

Nu se recomandă inițierea tratamentului cu nusinersen în următoarele situații:

- pacienți care necesită ventilație asistate invazivă permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimile >21 zile, în absența unui episod acut reversibil sau traheostomiei) care nu este urmarea unui episod acut;
- situații clinice care pot împiedica puncția lombară (spre exemplu, pacienți la care fuziunea vertebrală împiedică accesul în spațiile intervertebrale) sau la care pot apare complicații importante;
- istoric de afecțiuni cerebrale sau medulare care ar putea interfera cu procedura puncției lombare sau cu circulația lichidului cefalo-rahidian. Existenta unui shunt ventriculo-peritoneal sau ventriculo-cardiac nu va fi considerata criteriu de excludere.

- boala în stadii foarte avansate cu scor ≥ 47 pe scala funcțională Evenimente Klassifikation versiunea 2(EK2) care nu au beneficiu clinic și nu ar putea fi stabiliizați cu ajutorul tratamentului (pacienți cu activitate funcțională minimă care necesită asistență pentru toate activitățile vieții cotidiene, cu traheostomie, etc.), cu afectare clinică ireversibilă, la care nu există posibilitatea obținerii unui beneficiu clinic relevant și nu se consideră că ar putea fi stabiliizați cu ajutorul tratamentului.

VI. TRATAMENT

a. Doze și algoritm de administrare

Tratamentul cu nusinersen trebuie inițiat cât mai curând posibil după diagnostic, cu 4 doze de încărcare - câte o doză (1 flacon 5 ml soluție injectabilă nusinersen) în zilele 0, 14, 28 și 63. Ulterior trebuie să se administreze o doză de întreținere la fiecare 120 de zile.

b. Mod de administrare

Nusinersen este destinat administrării intratecale, prin puncție lombară. Tratamentul trebuie administrat de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare.

Nusinersen se administrează, conform RCP, sub formă de injecție intratecală în bolus, pe parcursul a 1 până la 3 minute, folosind un ac de anestezie spinală. Injecția nu trebuie administrată în zonele în care pielea prezintă semne de infecție sau inflamație. Se recomandă ca volumul de lichid cefalorahidian (LCR) echivalent cu volumul de nusinersen soluție injectabilă care urmează a fi injectat să fie eliminat înainte de administrare.

Măsurile speciale:

- poate fi necesară sedarea, în funcție de starea clinică a pacientului;
- ecografia sau altă tehnică imagistică pot fi luate în considerare pentru a ghida administrarea intratecală de nusinersen, în special la pacienții cu vârsta mai mică și la pacienții cu scolioză;
- analiza LCR la orice administrare: analiza biochimică, celule +/- culturi.
- trebuie utilizată tehnica aseptică la pregătirea și administrarea nusinersen conform instrucțiunilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului,

Notă: Pacienții tratați cu nusinersen vor primi concomitent îngrijirile standard conform Declarației de Consens pentru îngrijirile standard acordate pacienților cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecțiilor cu virus sincițial respirator, aport nutrițional adecvat, suport respirator la nevoie)⁷.

VII. CRITERII DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE

A. Pacienți cu AMS Tip I

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, cu prilejul vizitei pentru administrarea tratamentului cu nusinersen. Pacientul va fi monitorizat pe Fisa Inițială și Fisa de follow-up.

1. Date generale:

- pacient simptomatic/asimptomatic

- data apariției simptomelor
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC)

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentație: oral / sondă nasogastrică /gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: da / nu
- ventilație asistată: Da/Nu, cu caracter invaziv / non - invaziv
- ventilație mecanică: Da / Nu

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie.
- ASTRUP, VSH, proteina C reactiva

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizației Mondiale a Sănătății (susține capul da/nu, stă așezat da/nu; se deplasează da/nu);
- numărul de puncte - *Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secțiunea 2^o* - Anexa 2
- numărul de puncte - *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)* - Anexa 3

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - Nu/Da (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - Nu/Da (de câte ori)

B. Pacienți cu AMS tip II sau III

Se recomandă evaluarea la inițierea tratamentului și la fiecare 4 luni, la momentul vizitelor pentru administrarea tratamentului. Pacienții vor fi monitorizați pe Fisa Inițială și Fisa de follow-up.

1. Date generale:

- data diagnosticului
- data apariției simptomelor
- date antropometrice (greutate, înălțime, IMC)

2. Date despre îngrijirile de suport:

- modul de alimentație: oral / sondă nasogastrică /gastrostomie
- fizioterapie respiratorie: DA / NU
- terapie fizică: DA/NU
- ventilație asistată: DA/NU, cu caracter invaziv / non - invaziv
- ventilație mecanică: DA / NU

3. Teste de laborator:

Se recomandă efectuarea lor la inițierea tratamentului, la 6 luni și la fiecare a doua prezentare pentru continuarea tratamentului:

- hemoleucogramă completă
- teste de coagulare: INR, TTPa
- teste ale funcției hepatice: ALT, AST, bilirubina
- teste ale funcției renale: creatinina, uree, proteinurie
- ASTRUP, proteina C reactiva

4. Criterii de evaluare a eficacității a tratamentului

a. Evaluarea funcției musculare:

- deplasarea DA/NU cu orteză DA/NU
- numărul de ore petrecute în scaunul rulant
- numărul de puncte aferente Scalei *Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) Secțiunea 2*
- numărul de puncte aferente scalei *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND)*
- numărul de puncte obținute la testul de mers - *6 Minutes Walking Test (6MWT)*
- numărul de puncte obținut la testul pentru funcționalitatea membrului superior - *Upper Limb Module Test (RULM)*, versiunea revizuită.

b. Evaluarea funcției respiratorii

- numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator;
- spirometria (> 4 ani): FVC și FEV1

c. Alte criterii:

- numărul episoadelor de infecții ale căilor respiratorii inferioare față de vizita precedentă;
- necesitatea internărilor pentru infecții respiratorii - NU/DA (de câte ori)
- necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori)

VIII. CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI.

A. Pacienți cu AMS Tip I

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1. Înainte de administrarea celei de a VI^a doze (doza de la 10 luni de la inițierea tratamentului) sau ulterior, la evaluarea clinică, se constată una dintre situațiile următoare:

a. **apare o scădere a funcției motorii** (măsurată cu Scala Hammersmith - HINE secțiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

- Se consideră semnificativă o scădere a funcției motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 (controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers), cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
- Se consideră semnificativă o scădere a funcției respiratorii dacă este necesară instituirea ventilației asistate permanente (>16 h/zi ventilație continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.

Nota: Evaluarea pe baza scalelor menționate se va face de către profesioniști în sănătate cu experiență în utilizarea lor(medici, kinetoterapeuți).

b. nu s-a înregistrat nici o modificare a funcției motorii (nici scădere nici ameliorare, conform criteriilor de răspuns prin aplicarea Scalei HINE - Secțiunea 2). La acești se vor administra încă 2 doze de nusinersen (încă 8 luni de tratament). Dacă nici după aceste două administrări nu se remarcă nicio îmbunătățire a scorului pe Scala HINE secțiunea 2 (pacient este stabil comparativ cu administrarea celei de a VI^a doze) se va decide oprirea tratamentului;

Din acest moment, pacientul va continua monitorizarea clinică. Dacă se produce o înrăutățire a stării clinice care poate fi corelată cu întreruperea tratamentului (la 8 luni de la oprirea tratamentului se produce pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secțiunea 2 - controlul capului, răsucire, ședere, mers târât, susținere în picioare, mers, cu excepția categoriei mișcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte) se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului.

În cazul ameliorării, se continuă tratamentul și se va realiza evaluarea premergătoare administrării nusinersen la fiecare 4 luni. Se va avea în vedere discontinuarea tratamentului în cazul în care se înregistrează două scăderi consecutive ale funcției motorii față de evaluarea anterioară.

2. Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;
3. Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;
4. Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului.

B. Pacienți cu AMS Tip II sau Tip III

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă:

1. Nu se produce o îmbunătățire de cel puțin ≥ 3 puncte pe scala HFMSE la doi ani de la instituirea tratamentului. La pacienții care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă nu apare o creștere a distanței parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de > 30 metri. La pacienții care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă nu apare o creștere cu > 2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM). Testările cu cele două scale adiționale se vor face concomitent cu HFMSE.

2. După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcțional obținut la 2 ani se constată o deteriorare până la nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului în funcție de rezultatele obținute după încă o nouă administrare și o nouă evaluare la 4 luni.

3. După 8 luni de tratament (2 administrări) de la progresul funcțional obținut la 2 ani se constată o deteriorare parțială față de nivelul bazal anterior ameliorării, se are în vedere discontinuarea tratamentului după alte două administrări.

4. După 2 ani de la inițierea tratamentului nu se obține niciun progres funcțional. În cazul în care apare o înrăutățire semnificativă a situației motorii care se poate atribui discontinuării

tratamentului (la 8 luni de la oprire se constată o pierdere de > 3 puncte pe scala HFMSE), se va evalua oportunitatea reintroducerii tratamentului;

5. În cazul deteriorării importante a funcției respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilației asistate permanente (>16 h/zi ventilație continuă în absența unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existența unei cauze acute.

6. Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea nusinersen;

7. Datorită stării clinice, riscurile induse de administrarea intratecală a nusinersen pun în pericol viața pacientului;

8. Efectele adverse ale nusinersen sau ale administrării intratecale produc o deteriorare a calității vieții pacientului.

IX. PRESCRIPTORI

Tratamentul trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în gestionarea atrofiei musculare spinale (AMS), din specialitățile neurologie pediatrică sau neurologie.

Administrarea tratamentului se va realiza în unități sanitare nominalizate pentru derularea programului, în care pot fi asigurate condițiile de asepsie/antisepsie și unde există echipele multidisciplinare necesare și specializate în îngrijirea pacienților cu AMS.

Injecția intratecală se va face de către profesioniști în domeniul sănătății cu experiență în efectuarea puncțiilor lombare. ”