



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 190 (XXXIV) — Nr. 1070 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Vineri, 4 noiembrie 2022

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 3.322/909/2022 privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora 3–160

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 3.322 din 28 octombrie 2022

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 909 din 31 octombrie 2022

ORDIN

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

Văzând Referatul de aprobare nr. AR/19.236 din 28.10.2022 al Direcției generale asistență medicală din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 3.518 din 31.10.2022 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

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

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

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

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

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

Art. I. — Anexele nr. 1 și nr. 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale

corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. Ministrul sănătății,
Cătălin Vișean,
secretar de stat

p. Președintele Casei Naționale
de Asigurări de Sănătate,
Adela Cojan

*) Ordinul nr. 3.322/909/2022 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1070 din 4 noiembrie 2022 și este reprodus și în acest număr bis.

ANEXA
MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

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

- 1. La anexa nr. 1, după poziția 323 se introduce o nouă poziție, poziția 324, cu următorul cuprins:**

| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
|-----|--------------|-----------------|
| 324 | B02BD14 | SUSOCTOCOG ALFA |

- 2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 23 cod (A10AE06): DCI INSULINUM DEGLUDEC

I. Indicații

Tratamentul diabetului zaharat la adulți , adolescenți și copii de la vârsta de 1 an.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

Pacienți,cu orice formă de diabet zaharat, care necesită tratament cu insulină.

III. Doze și mod de administrare

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

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

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

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

- Pentru Degludec 100 unități/ml, pot fi administrate doze cuprinse între 1 și 80 unități per injecție, în trepte de 1 unitate.

Flexibilitatea în alegerea momentului de administrare a dozei.

Pentru situațiile în care administrarea în același moment al zilei nu este posibilă, Degludec permite flexibilitate în alegerea momentului administrării de insulină. Întotdeauna, trebuie asigurat un interval de minimum 8 ore între injecții. Pacienții care omit o doză sunt sfătuiți să și-o administreze atunci când constată acest lucru și apoi să revină la orarul obișnuit al dozei zilnice.

Inițierea tratamentului.

- La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități urmată de ajustări individuale ale dozei.
- La pacienții cu diabet zaharat de tip 1 Degludec este recomandat o dată pe zi, în asociere cu insulina prandială și necesită ajustări ulterioare individuale ale dozei.
- Conversia de la administrarea altor medicamente pe bază de insulină. Se recomandă supravegherea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare. Este posibil să fie nevoie de ajustarea dozelor sau a momentului administrării insulinelor cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune asociate sau altor tratamente antidiabetice concomitente.

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

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

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

b. Pacienți cu diabet zaharat de tip 1.

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

Combinații terapeutice

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

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

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani) Degludec poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale. Insuficiența renală și hepatică Degludec poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

Mod de administrare

Degludec se administrează subcutanat, prin injecție în coapsă, braț sau perete abdominal. Locurile de injecție trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul

lipodistrofiei. Degludec este disponibil sub formă de stilou injector (penfil). Stiloul injector preumplut de 100 unități/ml eliberează 1 - 80 unități în trepte de câte o unitate.

- Degludec **nu trebuie administrat intravenos**, deoarece poate cauza hipoglicemie severă.
- Degludec **nu trebuie administrat intramuscular**, deoarece se poate modifica absorbția.
- Degludec **nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei**.

V. Contraindicații

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

VI. Precauții, atenționări

Precauții speciale pentru utilizare.

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

b. Creșterea/Scăderea necesarului de insulină.

Afecțiunile concomitente, în special infecțiile și afecțiunile febrile, cresc de obicei necesarul de insulină al pacientului.

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

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

d. Asocierea dintre pioglitazonă și medicamente pe bază de insulină. Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru insuficiența cardiacă. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Degludec. În cazul în care această asociere este utilizată, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficiență cardiacă.

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

f. Evitarea erorilor de medicație. Pacienții trebuie să verifice vizual numărul de unități selectate pe contorul stiloului injector. De aceea, capacitatea pacienților de a citi contorul stiloului injector este o condiție pentru ca pacienții să își poată autoadministra insulina. Pacienții nevăzători sau cu vedere afectată trebuie educați să ceară întotdeauna ajutor sau asistență de la o altă persoană cu vederea bună, care este instruită în utilizarea dispozitivului de administrare a insulinei.

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

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune.

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei.

Următoarele medicamente pot reduce necesarul de insulină:

- Medicamente antidiabetice orale, agoniștii de receptor GLP-1, inhibitori de monoaminoxidază (MAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Următoarele medicamente pot crește necesarul de insulină:

- Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

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

Fertilitatea, sarcina și alăptarea.

a. Sarcina. Nu există experiență clinică adecvată în ceea ce privește utilizarea Degludec la gravide. Studiile cu privire la reproducere efectuate la animale nu au arătat diferențe între insulina degludec și insulina umană în ceea ce privește efectul embriotoxic și teratogen. În general, controlul intensificat al glicemiei și monitorizarea gravidelor cu diabet sunt recomandate în timpul sarcinii și în perioada de concepție. De regulă, necesarul de insulină scade în timpul primului trimestru de sarcină și crește în al doilea și al treilea trimestru. După naștere, necesarul de insulină revine de obicei rapid la valorile anterioare perioadei de sarcină.

b. Alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea de Degludec în perioada de alăptare. Nu se cunoaște dacă insulina degludec se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariția de efecte metabolice ale insulinei degludec asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.

c. Fertilitatea. Studiile efectuate cu insulină degludec privind efectele asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Acest medicament nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Capacitatea de concentrare și capacitatea de reacție a pacientului pot fi afectate ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor). Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

Reacții adverse

Hipoglicemia este reacția adversă cel mai frecvent raportată în timpul tratamentului (vezi tabel 1). Reacțiile adverse enumerate mai jos se bazează pe datele din studiile clinice și sunt prezentate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Hipoglicemia poate să apară dacă doza de insulină este prea mare față de necesarul de insulină. Hipoglicemia severă poate determina pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale, sau chiar deces. Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații.

Tabel 1 - Reacții adverse la utilizarea insulinei Degludec

| Clasificarea pe aparate, sisteme și organe | Tip | Frecvență |
|--|--|---------------------|
| Tulburări ale sistemului imunitar | Hipersensibilitate, Urticarie | Rare |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Hipoglicemie | Foarte frecvente |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Lipodistrofie | Mai puțin frecvente |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Reacții la nivelul locului de administrare | Frecvente |
| | Edem periferic | Mai puțin frecvente |

Tulburări ale sistemului imunitar. La preparatele de insulină pot să apară reacții alergice. Reacțiile alergice de tip imediat la insulină sau la excipienți pot pune viața în pericol. La Degludec au fost raportate rar hipersensibilitate (manifestată prin umflarea limbii și a buzelor, diaree, greață, fatigabilitate și prurit) și urticarie.

Lipodistrofie. Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofie, lipoatrofie) poate să apară la nivelul locului de administrare a injecției. Schimbarea continuă prin rotație a locurilor de injecție în cadrul aceleiași regiuni anatomice, poate ajuta la reducerea sau prevenirea acestor reacții.

Reacții la nivelul locului de administrare. La pacienții tratați cu Degludec au apărut reacții la nivelul locului de administrare (inclusiv hematome, durere, hemoragie, eritem, noduli, edem, decolorare, prurit, căldură locală și tumefierea locului de administrare). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul continuării tratamentului.

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

Supradozaj

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

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacienții cu diabet să aibă întotdeauna asupra lor produse care conțin glucoză.
- Episoadele hipoglicemice severe, când pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate fie prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon (0,5 până la 1 mg) de către o persoană instruită adecvat, fie prin administrarea intravenoasă de glucoză de către personal medical. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

VII. Întreruperea tratamentului: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența/atestat în diabet sau medici desemnați.”

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 35 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 35 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM

I. Indicații și criteriile de includere în tratamentul specific:

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat, după cum urmează:

- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + iSGLT2
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum + sulfoniluree
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum + iSGLT2
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + insulinum
- semaglutidum (schema terapeutică 1 și 2) + metforminum + insulinum
- semaglutidum (schema terapeutică 1) + pioglitazonum + insulinum
- semaglutidum (schema terapeutică 1) + sulfoniluree

Schema terapeutică 1 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum ulterior

Schema terapeutică 2 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum timp de 12 săptămâni + 1mg/saptamanal semaglutidum ulterior

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat pentru îmbunătățirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă și exerciții fizice:

- sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau contraindicațiilor
- în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Mențiuni de translatăre a tratamentului între Semaglutidum oral și Semaglutidum injectabil subcutanat.

Administrarea orală de Semaglutidă 14 mg o dată pe zi este comparabilă cu administrarea injectabilă subcutanat de Semaglutidă 0,5 mg o dată pe săptămână.

Nu a fost stabilită o doză echivalentă cu administrare orală pentru doza de Semaglutidă 1,0 mg administrată s.c.

Nu se pot administra concomitent forma orală și forma injectabilă.

Pacienții tratați inițial cu Semaglutidum oral 14 mg/zi pot fi translați pe Semaglutinum 0,5mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână; aceștia pot începe tratamentul injectabil după ultimă doză administrată de Semaglutidum oral.

Pacienții tratați inițial cu Semaglutidum 0,5mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână, pot fi translați pe Semaglutidum oral concentrație 7mg sau 14 mg/zi; aceștia pot începe tratamentul cu Semaglutidum oral, la 7 zile sau mai mult după ultimă doză de Semaglutidum injectabil.

Doze și mod de administrare

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

Doze

Doza inițială este de 0,25 mg semaglutidum, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână.

Doza de semaglutidum 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreținere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.

Când semaglutidum este adăugat la tratamentul existent cu metformin și/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin și/sau tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Când se adaugă semaglutidum la tratamentul existent cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de semaglutidum. Cu toate acestea, când se inițiază tratamentul cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau o insulină, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții își pot relua schema terapeutică obișnuită, cu administrare o dată pe săptămână.

Mod de administrare

Semaglutidum se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.

Semaglutidum se injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a brațelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Semaglutidum nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puțin 3 zile (>72 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

Doze

Doza inițială este de 3 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 7 mg, administrată o dată pe zi. După cel puțin o lună de tratament cu o doză de 7 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la o doză de întreținere de 14 mg o dată pe zi, pentru a realiza un control glicemic mai bun.

Doza maximă recomandată zilnic este de 14 mg semaglutidă. Administrarea a două comprimate de 7 mg pentru a obține efectul dozei de 14 mg nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin și/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin și/sau SGLT2i sau tiazolidindionă se poate continua.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei pentru a ajusta doza de semaglutidă. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu semaglutidă și se reduce doza de insulină. Se recomandă o abordare etapizată de reducere a dozei de insulină

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, trebuie să se renunțe la aceasta, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua următoare

Mod de administrare

Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate se administrează oral o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat pe stomacul gol, la orice oră din zi.

Trebuie înghițit integral cu o cantitate mică de apă (până la o jumătate de pahar cu apă, echivalent cu 120 ml). Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se știe dacă acest lucru afectează absorbția semaglutidei.

Pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 de minute înainte de a mânca sau a bea sau a lua alte medicamente administrate oral. Dacă timpul de așteptare este mai mic de 30 de minute, absorbția de semaglutidă scade

II. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, și anume medicul diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte și în baza parametrilor clinici și paraclinici. Eficiența terapiei trebuie probată clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale 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 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-eficiența cât mai bun.

III. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Semaglutidum nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutidum nu este un substitut pentru insulină. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino-dependenți la care s-a întrerupt sau s-a redus rapid doza de insulină atunci când s-a inițiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP-1

Nu există experiență privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV NYHA și, de aceea, semaglutidum nu este recomandat la acești pacienți.

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu intervenție chirurgicală bariatrică

Efecte gastrointestinale

Utilizarea agonștilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt tratați pacienți cu disfuncție renală, deoarece greața, vărsăturile și diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcția renală. Pacienții tratați cu semaglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în legătură cu reacțiile adverse gastrointestinale și cu privire la necesitatea măsurilor de precauție pentru evitarea pierderii de lichide.

Pancreatită acută

Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agonștilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidum trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidum nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.

Hipoglicemie

Pacienții tratați cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la inițierea tratamentului cu semaglutidum.

Retinopatie diabetică

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidum s-a observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudență la utilizarea semaglutidum la pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.

Conținutul de sodiu

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

Acest medicament conține sodiu 23 mg per comprimat, echivalent cu 1% din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Semaglutidum nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți cu semaglutidum.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea semaglutidum la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

V. Întreruperea tratamentului:

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

VI. Prescriptori: inițierea se face de către medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență/atestat în diabet, iar continuarea se poate face pentru formele farmaceutice cu administrare injectabilă și/sau orală și de către medici desemnați sau medicii de familie doar pentru pacienții cu schema stabilă, conform prevederilor legale în vigoare în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM

I. Indicații:

Dapagliflozina este indicată la pacienții adulți pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice, în monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței și în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței
2. În terapie combinată cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, atunci când acestea nu sunt suficiente pentru controlul diabetului după cum urmează:
 - a. Dublă terapie:
 - Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
 - Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
 - Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
 - b. Triplă terapie:
 - Dapagliflozinum cu Metformin și sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
 - Dapagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
 - Dapagliflozinum cu metformin și inhibitori ai DPP-4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

III. Doze și mod de administrare.

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemizante menționate anterior iar la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă se recomandă aceeași doză, de 10 mg Dapagliflozinum.

Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

IV. Monitorizarea tratamentului:

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

V. Contraindicații.

Dapagliflozin este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
- Insuficiența renală: Utilizarea Dapagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rată de filtrare glomerulară (RFG). Molecula Dapagliflozinum poate fi inițiată la pacienții cu RFG ≥ 25 ml/minut. Datorită experienței limitate, inițierea cu Dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 25ml/minut. La pacienții cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) <45 ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare.
- Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) și dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Dapagliflozinum se întrerupe imediat.
- Insuficiența hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată nu este necesară ajustarea dozei de Dapagliflozinum. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea dozei inițiale de 5 mg și în funcție de toleranță, se poate ajusta la 10 mg.
- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea de Dapagliflozinum și se instituie tratamentul specific acesteia.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

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

5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 111, cod (J01XB01): DCI COLISTIMETAT DE SODIU se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 111, cod (J01XB01): DCI COLISTIMETAT DE SODIU

I. INDICAȚIA TERAPEUTICĂ: abordarea terapeutică a infecțiilor pulmonare cronice cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, la pacienții cu fibroză chistică/mucoviscidoză, cu vârsta de cel puțin 6 ani.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT :

A. Criterii de includere:

- infecție respiratorie cu *Pseudomonas aeruginosa* la un pacient cu fibroza chistica.
- vârsta peste 6 ani

B. Criterii de excludere:

- refuzul pacientului sau familiei de a utiliza medicamentul
- incapacitatea pacientului de a inhala corect
- prezenta efectelor adverse importante sau alergii la medicament

III. TRATAMENT

Doze

- Adulți și copii cu vârsta de cel puțin 6 ani : 2 x 1 capsulă pe zi, administrată inhalator. Intervalul dintre administrările dozei trebuie să fie cât mai apropiat de 12 ore.

Notă : Administrarea inhalatorie se face cu dispozitivul recomandat de producător

Inițierea terapiei se face astfel:

- în infecția acută/exacerbare sau primoinfecție cu *Pseudomonas aeruginosa* , în asociere cu antibioterapie orală, se administrează timp de 6 luni consecutive
- în infecția cronică se administrează 6 luni consecutive, după care se face control bacteriologic obligatoriu, în funcție de care se ia decizia ulterioară.

Mod de administrare:

Colistimetatul de sodiu este indicat doar pentru administrare inhalatorie.

- Capsulele cu colistimetatul de sodiu trebuie utilizate numai împreună cu inhalatorul de pulbere care aparține medicamentului respectiv.
- Capsulele nu trebuie să fie ingerate
- Pentru a se asigura administrarea adecvată a medicamentului, medicul prescriptor trebuie să îi arate pacientului și familiei (în cazul copiilor) cum să utilizeze corect inhalatorul, prima doză fiind administrată sub supraveghere medicală.
- Dacă sunt urmate și alte tratamente, acestea trebuie administrate în următoarea ordine:
 - Mucolitice inhalatorii
 - Bronhodilatatoare cu administrare inhalatorie
 - Fizioterapie toracică
 - Alte medicamente cu administrare inhalatorie
 - Colistimetat de sodiu

Durata tratamentului: în primoinfecție/infecție acută se recomandă administrarea pe o perioadă de 6 luni de tratament inhalator, în infecția cronică 6 luni, cu posibilitatea prelungirii terapiei încă 3 luni dacă nu s-a obținut cultura negativă și starea clinică o impune. Tratamentul poate fi continuat atât timp cât medicul consideră că pacientul obține beneficii clinice de pe urma administrării acestuia.

IV. PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

- se recomandă precauție în administrarea la pacienții cu patologie renală, cu tulburări de auz, bronhospasm, antecedente de nefrite medicamentoase, sensibilizări cunoscute la aminoglicozide, miastenia gravis, Parkinson, porfirie
- utilizarea concomitentă a colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie cu alte medicamente cu potențial nefrototoxic sau neurotoxic, ca aminoglicozidele sau cu medicamentele blocante neuromusculare, ca substanțele curariforme, trebuie evitată.
- administrarea concomitentă de colistimetat de sodiu cu macrolide, cum sunt azitromicină și claritromicină sau fluorochinolone, cum sunt norfloxacină și ciprofloxacina trebuie efectuată cu precauție la pacienții diagnosticați cu miastenia gravis

Sarcina

Datele provenite din utilizarea colistimetatului de sodiu cu administrare inhalatorie la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Colistimetatul de sodiu nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Datele fizico-chimice sugerează excreția colistimetatului de sodiu în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu colistimetat de sodiu, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

EFECTE SECUNDARE POSIBILE

Bronhospasm și tuse

La inhalare pot apărea bronhospasm sau tuse. Dacă este cazul, se recomandă administrarea de beta-2-agoniști, anterior sau ulterior inhalării colistimetatului de sodiu pulbere uscată.

Hemoptizie

Hemoptizia este o complicație posibilă în fibroza chistică și este mai frecventă la adulți. Utilizarea colistimetatului de sodiu la pacienții cu hemoptizie semnificativă clinic trebuie începută sau continuată numai dacă beneficiile obținute în urma administrării tratamentului sunt considerate mai mari decât riscurile de inducere a unei noi hemoragii.

Exacerbare respiratorie acută

Dacă se dezvoltă exacerbări respiratorii acute, trebuie luată în considerare o terapie antibacteriană suplimentară, cu medicamente administrate intravenos sau oral.

Suprainfecție micotică orală

După fiecare inhalare a colistimetatului de sodiu, gura trebuie clătită cu apă, pentru reducerea riscului dezvoltării unei suprainfecții micotice orale pe durata tratamentului.

Nefrotoxicitate/neurotoxicitate

Există o absorbție transpulmonară foarte scăzută a colistimetatului după inhalare, dar se impune prudență când se administrează colistimetat de sodiu la pacienți cunoscuți ca fiind predispuși la reacții adverse nefrotoxice sau neurotoxice.

VI. CONTRAINDICAȚII

Alergie/hipersensibilizare la substanța activă, sulfat de colistină sau polimixină B sau la oricare dintre excipienți.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI/ CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Monitorizarea eficienței terapeutice se face la sfârșitul celor 6 luni de la inițierea medicației , prin cultura bacteriologică a sputei. În caz de persistența a infecției, se poate continua administrarea inhalatorie a colistimetatului de sodiu încă 3 luni sau se poate alterna cu alta medicație antibiotică inhalatorie . Tratamentul se administrează pe o perioadă de 6-9 luni pe an. Pe toată perioada de administrare se vor monitoriza efectele secundare posibile , iar în prezența acestora , se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI

Întreruperea tratamentului se va face în următoarele cazuri:

- Decizia medicului de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței, alergiilor, ineficienței sau a apariției reacțiilor adverse severe
- Decizia de a întrerupe medicația în cazul sarcinii și alaptării, dacă acest lucru se impune
- Decizia pacientului și a părinților de a întrerupe tratamentul

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Tratamentul se inițiază de către medicii în specialitatea pneumologie pediatrică, pediatrie, pneumologie, cu experiență în diagnosticarea, monitorizarea și tratamentul fibrozei chistice, și poate fi continuat de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală de la medicul specialist.”

6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)

I. INDICAȚIE:

A. Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

B. Neoplasm gastric metastatic inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică tratate anterior

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată/ metastatică

Regimurile de tratament anterioare includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină, taxani sau irinotecan cat si tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2

II. CRITERII DE INCLUDERE:

1. Pentru indicația prevăzută la pct. A

- Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
- Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicație pentru unele dintre acestea:
 - chimioterapice antineoplazice*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;
 - terapie țintită molecular: inhibitori EGFR și terapie antiangiogenică.
- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2

*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanță, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puțin de 12 luni de finalizarea acestuia.

2. Pentru indicația prevăzută la pct. B

- Diagnostic de neoplasm gastric in stadiu metastatic (mGC)
- Tratament anterior cu următoarele produse / clase de medicamente(*) incluzand chimioterapie pe baza de fluoropirimidina, saruri de platina, taxani sau irinotecan si terapia țintită asupra (HER2) daca pacientul este HER2 pozitiv si /sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1

sau anti PDL 1 daca terapiile sunt disponibile si pacientii eligibili (daca nu exista contraindicatii pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).

(*) Pot fi luate in calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanta, (chimioterapie sau chimioradioterapie) daca progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut in mai puțin de 6 luni de finalizarea acestuia.

- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1
- Progresie dupa cel puțin 2 linii de tratament standard anterioare sau pacientii care nu pot tolera oricare dintre terapiile anterioare
- Pacienti care au inregistrat progresie intr-un interval de 3 luni de la administrarea ultimei doze a terapiei anterioare

II. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Insuficiența renală severă
- Insuficiența hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

III. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) pentru adulți, atât pentru indicația prevăzută la pct A cât și pentru indicația prevăzută la pct. B este de 35 mg/m²/doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1 - 5 și în zilele 8 - 12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată.

Tabelul 1 - Calculul dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

| Doza de inițiere | SC (m ²) | Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi) | Comprimare pe doză (administrare de 2 ori pe zi) | | Doza zilnică totală (mg) |
|----------------------|----------------------|--|--|---------------|--------------------------|
| | | | 15 mg/6,14 mg | 20 mg/8,19 mg | |
| 35 mg/m ² | 1,07 - 1,22 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| | 1,23 - 1,37 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| | 1,38 - 1,52 | 50 | 2 | 1 | 100 |
| | 1,53 - 1,68 | 55 | 1 | 2 | 110 |
| | 1,69 - 1,83 | 60 | 0 | 3 | 120 |
| | 1,84 - 1,98 | 65 | 3 | 1 | 130 |
| | 1,99 - 2,14 | 70 | 2 | 2 | 140 |
| | 2,15 - 2,29 | 75 | 1 | 3 | 150 |
| ≥ 2,30 | 80 | 0 | 4 | 160 | |

Mod de administrare

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineață și de seară.

Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranței și tolerabilității individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m² de două ori pe zi. După

scădere, creșterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariției toxicității hematologice și/sau non-hematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 și 4.

Tabelul 2: Criterii de întrerupere și reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie

| Parametru | Criterii de întrerupere | Criterii de reluare ^{a)} |
|------------|-------------------------|-----------------------------------|
| Neutrofile | $< 0,5 \times 10^9/l$ | $\geq 1,5 \times 10^9/l$ |
| Trombocite | $< 50 \times 10^9/l$ | $\geq 75 \times 10^9/l$ |

^{a)} Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toți pacienții, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariție a reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice

| Reacție adversă | Recomandări privind ajustarea dozei |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie febrilă • CTCAE*) Neutropenie de Gradul 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) sau trombocitopenie ($< 25 \times 10^9/l$), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână întârziere în începerea următorului ciclu de tratament • CTCAE*) Reacții adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepția grețurilor și/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice | <ul style="list-style-type: none"> • Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referință. • La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/m²/doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4). • Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/m²/doză, administrată de două ori pe zi. • Nu creșteți doza după ce aceasta a fost redusă. |

*) Criterii utilizate pentru terminologia reacțiilor adverse.

Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

| Doza redusă | SC (m ²) | Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi) | Comprimare pe doză (administrare de 2 ori pe zi) | | Doza zilnică totală (mg) |
|---|----------------------|--|--|-----------------|--------------------------|
| | | | 15 mg/6,14 mg | 20 mg/8,19 mg | |
| Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m ² la 30 mg/m ² | | | | | |
| 30 mg/m ² | < 1,09 | 30 | 2 | 0 | 60 |
| | 1,09 - 1,24 | 35 | 1 | 1 | 70 |
| | 1,25 - 1,39 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| | 1,40 - 1,54 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| | 1,55 - 1,69 | 50 | 2 | 1 | 100 |
| | 1,70 - 1,94 | 55 | 1 | 2 | 110 |
| | 1,95 - 2,09 | 60 | 0 | 3 | 120 |
| | 2,10 - 2,28 | 65 | 3 | 1 | 130 |
| ≥ 2,29 | 70 | 2 | 2 | 140 | |
| Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m ² la 25 mg/m ² | | | | | |
| 25 mg/m ² | < 1,10 | 25 ^{a)} | 2 ^{a)} | 1 ^{a)} | 50 ^{a)} |
| | 1,10 - 1,29 | 30 | 2 | 0 | 60 |
| | 1,30 - 1,49 | 35 | 1 | 1 | 70 |
| | 1,50 - 1,69 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| | 1,70 - 1,89 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| | 1,90 - 2,09 | 50 | 2 | 1 | 100 |
| | 2,10 - 2,29 | 55 | 1 | 2 | 110 |
| | ≥ 2,30 | 60 | 0 | 3 | 120 |
| Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m ² la 20 mg/m ² | | | | | |
| 20 mg/m ² | < 1,14 | 20 | 0 | 1 | 40 |
| | 1,14 - 1,34 | 25 ^{a)} | 2 ^{a)} | 1 ^{a)} | 50 ^{a)} |

| | | | | |
|-------------|----|---|---|-----|
| 1,35 - 1,59 | 30 | 2 | 0 | 60 |
| 1,60 - 1,94 | 35 | 1 | 1 | 70 |
| 1,95 - 2,09 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| 2,10 - 2,34 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| ≥ 2,35 | 50 | 2 | 1 | 100 |

^{a)} Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienții trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineața și 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Insuficiență renală ușoară (CrCl între 60 și 89 ml/min) sau insuficiență renală moderată (CrCl între 30 și 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (CrCl = 30-59 ml/min) au avut o incidență mai mare (definită ca o diferență de cel puțin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai mare, a EA grave și a întârzierii administrării și reducerii dozelor, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (CrCl ≥ 90 ml/min) sau cu insuficiență renală ușoară (CrCl = 60-89 ml/min). În plus, la pacienții cu insuficiență renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină și tipiracil, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală sau cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie monitorizați frecvent din punct de vedere al toxicității hematologice

Insuficiență renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Insuficiență hepatică ușoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

Insuficiență hepatică moderată sau severă

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală > 1,5 x LSN), deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

Proteinurie. Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandetelor reactive, înaintea și în timpul tratamentului

Toxicitate gastro-intestinală

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creștere a incidenței toxicității gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree.

Pacienții care prezintă greață, vărsături, diaree și alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizați atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente antiemetice, antidiareice, precum și alte măsuri cum este tratamentul de substituție hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea și/sau reducerea).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

Femei aflate la vârsta fertilă

Trebuie evitată sarcina pe parcursul tratamentului și până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficiente în timp ce utilizează DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) și până la 6 luni după tratament. Bărbații care au parteneri aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 6 luni tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilității feminine sau masculine.

Intoleranța la lactoză. DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de Lapp-lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Statusul hematologic complet trebuie obținut anterior inițierii terapiei, precum și un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicității.

Tratamentul nu trebuie început dacă:

- numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este $< 1.5 \times 10^9/l$,
- valoarea trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$,
- pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapiilor anterioare.

În urma tratamentului cu DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) au fost raportate infecții grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice și G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).

V. PRESCRIPTORI: medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

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

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

1. CANCERUL PULMONAR

I. Indicații

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

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

II. Criterii de includere:

- **in monoterapie:** carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), confirmat histopatologic, metastatic și PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporțional (STP) $\geq 50\%$ confirmat, efectuat printr-o testare validată
- **In asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe baza de săruri de platina** (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), non epidermoid metastatic, in absenta mutațiilor EGFR sau ALK și independent de scorul PD-L1.
 - Pacienții aflați in prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*) non epidermoid, metastatic, cu **expresia PDL1 $\geq 50\%$** , sunt eligibili, in egala măsura, atât pentru Pembrolizumab in monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab in asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparație directa între cele doua strategii; datele individuale prezentate nu arata diferențe semnificative între cele doua protocoale, din punct de vedere al eficacității).
 - Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie sa fie ghidata de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia
- **In asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel**, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții
- sarcina și alăptare
- mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR și ALK la pacienți diagnosticați cu *carcinom epidermoid*, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
- ***In cazul următoarelor situații: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonie care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active, după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat în detaliu.***

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doza:

- ***Doza recomandată de pembrolizumab*** la adulți este fie de **200 mg la interval de 3 săptămâni**, fie de **400 mg la interval de 6 săptămâni**, administrată sub forma unei **perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute**, atât în monoterapie, cât și în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar.
- ***Protocoalele de chimioterapie asociate (pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel / nab-paclitaxel + carboplatin)*** sunt cele standard (***ca doze și ritm de administrare***)

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

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

- ***Insuficiență renală***

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

- ***Insuficiență hepatică***

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

- ***Considerații generale***

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

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

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

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

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

- ***Pneumonită mediată imun***

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

trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

- Colită mediată imun

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

- Hepatită mediată imun

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

- Nefrită mediată imun

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

- Endocrinopatii mediate imun

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

- Alte reacții adverse mediate imun

Următoarele reacții adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe și letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienței după punerea pe piață:

uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

- *Reacții asociate administrării intravenoase*

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. MELANOM MALIGN

I. Indicații:

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

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

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

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

II. Criterii de includere:

Pentru indicația 1:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local și/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic

- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
- Status de performanta ECOG 0-2* (*vezi observația de mai jos)
- 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)
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

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

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

III. Criterii de excludere

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):

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

Doza si mod de administrare:

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

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

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral – „falsă progresie”). La pacienții stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarya acesteia (prin repetarea

evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt – 4-12 săptămâni, în funcție de posibilitățile tehnice locale și de evoluția clinică a pacientului).

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

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

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

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

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absentia beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reaparității oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun***

ce pune viața în pericol (grad 4) – pot exista excepții de la aceasta regula, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

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

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

3. CARCINOAME UROTELIALE

I. Indicație

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

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

II. Criterii de includere:

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Carcinom urotelial avansat local si/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic si tratat anterior pentru aceasta indicație, cu un regim pe baza de săruri de platina
- Sunt eligibili pacienți care beneficiază / au beneficiat de chimioterapie adjuvantă / neoadjuvantă cu un regim pe baza de săruri de platina si care prezinta progresia bolii in timpul acestui tratament sau in primele 12 luni de la finalizarea acestuia.
- Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
- Status de performanta ECOG 0-2
- Este permisă 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)
- Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

III. Criterii de excludere

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doza și mod de administrare:

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

Durata tratamentului:

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la **progresia bolii** sau până la **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 înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală

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

Insuficiența hepatică

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

V. Monitorizarea tratamentului:

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

- Consult interdisciplinar – ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- **Progresia obiectivă a bolii** (examene imagistice și clinice) **in absentia beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reaparității oricărei reacții adverse mediate imun severă (grad 3)** cât și în cazul **primei apariții a unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol (grad 4)** – pot exista excepții de la această regulă, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- **Decizia medicului sau a pacientului**

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)

I. Indicații:

Tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puțin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament-monoterapie.

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

II. Criterii de includere în tratament:

- vârsta peste 3 ani
- pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHC) recidivat sau refractar:
 - la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eșuat sau
 - care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului la puțin două linii de tratament anterioare

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Tratament:

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

Doza recomandată

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

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

- b) Copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste
 - 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 30 minute
- c) Manipularea medicamentului înainte de administrare, precum și administrarea se vor face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).
- d) NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Durata tratamentului

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

Modificarea dozei

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

Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab

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

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

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

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

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

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

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

V. Monitorizarea tratamentului:

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

VI. Reacții adverse:

Reacții adverse mediate imun:

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

- după ameliorarea până la gradul ≤ 1 , trebuie inițiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse.
- la pacienții ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.
- administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
- administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.

- **Pneumonită mediată imun.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor de pneumonită.

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

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

- **Colită mediată imun.**

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

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

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

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

- **Hepatită mediată imun.**

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

Trebuie excluse alte cauze.

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

- **Nefrită mediată imun.**

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

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

- **Endocrinopatii mediate imun.**

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

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

- **insuficiență suprarenală (primară și secundară); hipofizită.**

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor

de insuficiență suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) și trebuie excluse alte cauze.

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

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

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

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

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

○ **diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică.**

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

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

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

○ **tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită.**

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

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

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

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

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

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

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

În caz contrar, tratamentul trebuie întrerupt.

● **Reacții adverse cutanate mediate imun.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Reacții adverse legate de transplant**

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

a. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab. Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

b. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

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

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

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

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

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

- **Reacții legate de administrarea perfuziei.**

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

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

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

VII. Atenționări și precauții:

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

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

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

- Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu pembrolizumab și timp de cel puțin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.
- Sarcina. Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.

- **Alăptarea.** Nu se cunoaște dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.
Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.
- **Capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.**
Pembrolizumab are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.
La unii pacienți, s-a raportat apariția amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.

VIII. Prescriptori:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI SI GATULUI

I. Indicație

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

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

II. Criterii de includere

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

III. Criterii de excludere

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doza

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

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

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

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la intervale considerate optime de către medicul

curant (recomandat la 8-12 luni), care va aprecia necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.

- Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
- Consult interdisciplinar – ori de câte ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- **Progresia obiectivă a bolii** (examele imagistice și clinice) **in absenta beneficiului clinic**. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, 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 4 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul **reaparității oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)** cât și în cazul **primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)** – pot exista excepții de la aceasta regula, în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
- **Decizia medicului sau a pacientului**

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 169 cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 169 cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM

I. Indicație:

- Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică)
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esențială (TE)
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- Policitemia vera (PV)
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 200 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

Mielofibroza

- tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:
 - mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
 - mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

Policitemia Vera

- tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree
 - Rezistența la hidroxiuree:
 1. Tromboze sau hemoragii
sau
 2. Simptome persistente legate de boala
sau

Dupa 3 luni de tratament cu HU la o doză ≥ 2 g/zi:

 - a. Necesari de flebotomie pentru a menține nivelul hematocrit $< 45\%$
sau
 - b. Numărul de leucocite $> 10 \times 10^9 / l$ și numărul de trombocite $> 400 \times 10^9 / l$
sau
 - c. Reducerea splenomegaliei $\leq 50\%$ sau eșec în obținerea dispariției simptomatologiei determinate de splenomegalie
 - Intoleranța la hidroxiuree
 1. Toxicitate hematologică la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obține un răspuns complet sau parțial:
 - a. Număr absolut de neutrofile $< 1,0 \times 10^9 / l$ sau
 - b. Număr de trombocite $< 100 \times 10^9 / l$ sau
 - c. Hemoglobină < 10 g / dl
sau
 2. Toxicitate non-hematologică la orice doză de HU:
 - a. Ulcere la nivelul membrelor inferioare sau

- b. Manifestări mucocutanate sau
- c. Simptome gastro-intestinale sau
- d. Pneumonită sau
- e. Febră

III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Sarcina
3. Alăptare

IV. Criterii de diagnostic:

A. Mielofibroza primară (Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

- Criterii majore (obligatorii):
 - Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulinică
 - Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloide
 - Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.
- Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
 - Leucoeritroblastoză
 - Creșterea nivelului seric al LDH
 - Anemie
 - Splenomegalie palpabilă

B. Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) și post Trombocitemie Esențială (TE) (Conform IWG-MRT (Internațional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

- Post PV:
 - Criterii necesare (obligatorii):
 - o Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
 - o Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
 - Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
 - o Anemia sau lipsa necesității flebotomiei în absența terapiei citoreductive
 - o Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
 - o Splenomegalie evolutivă
 - o Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpirații nocturne, febra > 37.5° de origine necunoscută
- Post TE:
 - Criterii necesare (obligatorii):
 - o Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
 - o Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
 - Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):
 - o Anemia și scăderea hemoglobinei față de nivelul bazal
 - o Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
 - o Splenomegalie evolutivă
 - o Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută

- Valori crescute ale LDH

C. Policitemia vera (Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)

- Criterii majore
 - Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbați sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbați și > 48% la femei SAU o masă eritrocitară crescută.
 - Biopsie a măduvei osoase care să evidențieze o hiper celularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoțită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).
 - Prezența mutației la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.
- Criteriu minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore și criteriul minor)
 - Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

V. Tratament:

Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze:

- Mielofibroza primară / secundară:

Doza inițială recomandată de Ruxolitinib este:

- 15 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite între 100 000/mm³ și 200 000/mm³, și
- 20 mg de două ori pe zi pentru pacienții cu un număr de trombocite de peste 200 000/mm³.
- există informații limitate pentru a recomanda o doză inițială pentru pacienți care prezintă un număr de trombocite între 50 000/mm³ și < 100 000/mm³. Doza inițială maximă recomandată pentru acești pacienți este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauție la creșterea treptată a dozei la acești pacienți.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Ajustările dozei:

- Dozele trebuiesc crescute treptat pe baza profilului de siguranță și eficacitate.
- Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50 000/mm³ sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm³. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade sub 100 000/mm³, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.
- Dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile a scăzut, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- Doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Insuficiența renală:

- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.
- Doza inițială la pacienții cu MF și boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15- 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate postdializă și numai în ziua efectuării acesteia.

- doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu MF și număr de trombocite între 100000/mm³ și 200000/mm³.
- doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienții cu MF și număr de trombocite >200000/mm³.
- dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă.

Insuficiența hepatică:

- La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității.

• Policitemia vera (PV)

Doza inițială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi.

Ajustările dozei:

- scăderea dozei trebuie avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.
- tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl; după revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar numărul de trombocite și neutrofile adecvat, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi.
- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior la intervale de minimum 2 săptămâni.
- doza maximă de Ruxolitinib este de 25 mg de două ori pe zi

Insuficiența renală:

- Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.
- Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze

Insuficiența hepatică:

- La pacienții cu orice insuficiență hepatică, doza inițială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității medicamentului

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

Mod de administrare.

Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente, atât timp cât există beneficiu clinic care poate fi obținut (inclusiv) prin ajustarea dozei până la doza maximă tolerată (25 mg de două ori pe zi). Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-și administreze doza următoare așa cum este prescrisă.

Monitorizarea tratamentului:

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).

- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.
- monitorizarea lipidelor (tratamentul a fost asociat cu creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) și trigliceride).
- examinarea cutanată periodică la pacienții care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată (au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule Merkel, la pacienții tratați cu ruxolitinib; celor mai mulți dintre acești pacienți li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree și au avut antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fara a putea fi stabilită o relație cauzală cu administrarea ruxolitinib.
- monitorizare neuro-psihiatrică (semne cognitive, neurologice sau psihiatrice sugestive de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP))
- dacă reducerea lungimii palpabile a splinei după cel puțin 3 luni de tratament cu ruxolitinib în doză optimă este < 25%, se recomandă creșterea dozei în funcție de numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină
- dacă există o creștere cu cel puțin 50% a lungimii splinei față de cel mai bun răspuns obținut, se recomandă creșterea dozei in functie de numărul de trombocite și nivelul de hemoglobină
- dacă apare anemie dependentă de transfuzii: cel puțin 4 unități de masă eritrocitară în 8 săptămâni, care apar la cel puțin 6 luni de la inițierea tratamentului cu ruxolitinib, se recomandă scăderea dozei de ruxolitinib

Criterii de întrerupere a tratamentului:

- tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului, în condițiile administrării dozei maxime tolerate
- tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

VI. Prescriptori:

1. inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
2. continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.”

9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 180 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 180 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

A. Leucemie Acută Mieloida (LAM) cu mutație FLT3

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie acută mieloida (LAM) cu mutație FLT3

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE:

Pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloida (LAM), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină/ antracicline și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu midostaurin în monoterapie; Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienții cu LAM trebuie să se obțină o confirmare a mutației FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD]).

III. CONTRAINDICATII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice
- satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția
- toxicităților legate de midostaurin
- Sarcina și alăptarea

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

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiei antineoplazice.

Doze

Midostaurin trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, înghițite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate și a se evita gustul neplăcut al conținutului capsulei.

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală și în funcție de tolerabilitatea pacientului.

LAM

Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Midostaurin se administrează în zilele 8-21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS.

Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor la pacienții cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu LAM

| Fază | Criterii | Administrarea dozelor de Midostaurin |
|--------------------------------------|--|--|
| Inducție, consolidare și întreținere | Infiltrate pulmonare de grad 3/4 | Se întrerupe administrarea pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea la aceeași doză când infiltratul ajunge la grad ≤ 1 . |
| | Alte toxicități nonhematologice de grad 3/4 | Se întrerupe administrarea până când toxicitățile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu Midostaurin au ajuns la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea. |
| | Interval QTc > 470 msec și ≤ 500 msec | Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza inițială în ciclul următor, cu condiția ca intervalul QTc să ajungă la ≤ 470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea de Midostaurin 50 mg o dată pe zi. |
| | Interval QTc > 500 msec | Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤ 470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza inițială. Dacă modificările intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Midostaurin în timpul ciclului respectiv. Administrarea Midostaurin poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează. |
| Numai întreținere | Neutropenie de grad 4 (NAN < $0,5 \times 10^9/l$) | Se întrerupe administrarea până când NAN are valori $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN < $1,0 \times 10^9/l$) persistă > 2 săptămâni și se suspectează că ar fi asociată cu Midostaurin, se oprește definitiv administrarea acestuia. |
| | Toxicitate persistentă de grad 1/2 | Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienții o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile. |
| NAN: Număr absolut de neutrofile | | |

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauție iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonară interstitală (BPI) sau pneumonită și tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).
- Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu midostaurin și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.

- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Precauții și monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

VI. PRESCRIPTORI:

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

B. Mastocitoza sistemică

I. Indicația terapeutică: Mastocitoza Sistemică (MS)

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de criteriile de includere în tratament, se codifică la prescriere prin codul 166 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

Diagnosticul mastocitozei sistemice

Criteriul major de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

Infiltrate multifocale dense de mastocite în măduva osoasă și/sau în alte organe extracutanate (> 15 mastocite în agregat).

Criteriile minore de diagnostic pentru mastocitoza sistemică:

- Peste 25% dintre mastocite în măduva osoasă au anomalii morfologice de tip I sau II sau sunt fuziforme în alte organe extracutanate ;
- Mutații activatoare ale c-kit (D816 sau altele) la nivelul mastocitelor din măduva osoasă sau din alte țesuturi;
- Mastocite în sânge, măduva osoasă sau în alte organe extracutanate ce exprimă aberant CD25 și/sau CD2;*
- Cantitate totală de triptază din ser > 20 ng/ml persistentă (fără aplicabilitate la pacienții cu o boală hematologică mieloidă asociată).
- Se consideră mastocitoza ca sistemică dacă se îndeplinesc **1 criteriu major și 1 criteriu minor**, sau **3 criterii minore**.

CRITERII DE SEVERITATE ÎN MASTOCITOZE, clasificate ca semne "B" și "C".

Semne "B": apreciază nivelul crescut de încărcătură cu mastocite și expansiunea neoplazică în linii multiple hematopoietice fără evidențierea leziunilor de organ.

1. biopsie de măduvă osoasă cu > 30% infiltrare de mastocite (focal, agregate dense) prin histologie (și / sau > 1% prin citometrie în flux) și nivelul seric al triptazei > 200 μg / l
2. semne discrete de dismielopoieză în celule de linie non-mastocitară fără citopenie semnificativă, și criterii OMS insuficiente pentru diagnostic de sindrom mielodisplazic (SMD) sau neoplazie mieloproliferativă (NMP)
3. organomegalie (hepatomegalie, splenomegalie și / sau limfadenopatie > 2 cm pe CT sau ecografie) fără insuficiență de organe.

Semne "C":

Apreciază insuficiența de organe din cauza infiltrării cu mastocite (confirmată prin biopsie dacă este posibil).

1. citopenie (neutrofile <1,0 · 10⁹ / l, hemoglobină <10 g/dl și / sau trombocite <100 · 10⁹/l), datorită disfuncției medulare, fără alte celule hematopoietice non-mastocitare
2. cu semne de malignitate

4. hepatomegalie cu insuficiență hepatică și/sau ascită și/sau hipertensiune portală
5. splenomegalie – splină palpabilă cu hipersplenism
6. malabsorbție cu hipoalbuminemie și pierdere în greutate
7. leziuni osteolitice semnificative și/sau fracturi patologice asociate cu infiltrare locală
8. cu mastocite

II. Criterii de includere în tratament

Midostaurin se administrează în monoterapie la pacienții adulți cu:

- Mastocitoza sistemică agresivă (MSA),
- mastocitoza sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA)
- leucemie cu mastocite (LCM)

MS-NHA= MS cu semne displazice sau proliferative în țesutul hematopoietic

MSA= MS cu cel puțin 1 semn C

LCM= peste 20% mastocite maligne în măduva osoasă

III. Contraindicații

- Hipersensibilitate la medicament sau oricare dintre excipienți
- Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină

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

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în gestionarea pacienților cu afecțiuni hematologice.

Doze

Administrare orală, doza este de 100 mg la 12 ore, odată cu ingestia de alimente.

Se pot administra antiemetice în conformitate cu recomandările medicului curant.

Tratamentul se continuă atâta timp cât există beneficiu clinic, sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu MSA, MS-NHA sau LCM

| Criterii | Administarea dozelor de Midostaurin |
|---|---|
| NAN $1,0 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau NAN sub $0,5 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu valoare NAN inițială de $0,5-1,5 \times 10^9/l$ | Se întrerupe administrarea Midostaurin până când NAN ajunge la $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă NAN redus persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin. |
| Număr de trombocite sub $50 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții fără LCM sau număr de trombocite sub $25 \times 10^9/l$ atribuit Midostaurin la pacienții cu număr inițial de trombocite de $25-75 \times 10^9/l$ | Se întrerupe administrarea Midostaurin până când numărul de trombocite este mai mare sau egal cu $50 \times 10^9/l$, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă numărul de trombocite redus persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin. |
| Valoarea hemoglobinei sub 8 g/dl atribuită Midostaurin la pacienții fără LCM sau anemie cu potențial letal, atribuită Midostaurin la pacienții cu valoare inițială a hemoglobinei de 8-10 g/dl | Se întrerupe administrarea Midostaurin până când valoarea hemoglobinei este mai mare sau egală cu 8g/dl, apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Midostaurin dacă valoarea redusă a hemoglobinei persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Midostaurin. |

| | |
|---|--|
| Greață și/sau vărsături de grad 3/4 în ciuda terapiei anti-emetice optime | Se întrerupe administrarea Midostaurin timp de 3 zile (6 doze), apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește treptat doza la 100mg de două ori pe zi. |
| Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4 | Se întrerupe administrarea Midostaurin până când evenimentul ajunge la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea Midostaurin la o doză de 50mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100mg de două ori pe zi. Se întrerupe administrarea Midostaurin dacă toxicitatea nu revine la gradul ≤ 2 în maximum 21 zile sau când toxicitatea severă reapare la o doză redusă de Midostaurin. |
| NAN: Număr absolut de neutrofile Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome ușoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potențial fatal. | |

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Numarul de limfocite trebuie monitorizat in mod regulat, mai ales la initierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării midostaurinului.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, midostaurin trebuie utilizat cu precauție, iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- La pacienții care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente și/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de precauție.
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică BPI sau pneumonită și tratamentul cu midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).
- Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.
- Precauții și monitorizare atentă la pacienții cu insuficiența renală severă sau boala renală în stadiu terminal.
- Nu există date suficiente la pacienții cu insuficiența hepatică severă pentru a sugera necesitatea ajustării dozei.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Midostaurin: lipsa de răspuns, apariția unor toxicități inacceptabile sau intoleranță.

Pentru lipsa de răspuns recomandăm criteriile de răspuns IWG-MRT-ECNM:

- pierderea răspunsului – pierderea răspunsului complet (RC), răspuns parțial
- (RP), îmbunătățire clinică (ÎC) timp de peste 8 săptămâni.

- RC toate cele 4 criterii cel puțin 12 săptămâni:
 - o lipsa agregatelor de mastocite maligne în măduva osoasă sau alt organ extracutanat
 - o triptaza serică < 20 ng/ml
 - o remisiune hematologică periferică cu neutrofile > $1 \times 10^9/l$, cu formula leucocitară normală, Hb > 11 g/dl, trombocite > $100 \times 10^9/l$
 - o hepatosplenomegalie sau alte leziuni de organ complet remise demonstrate prin biopsie

- RP toate cele 3 criterii cel puțin 12 săptămâni în absența RC și progresiei de boală (PB):
 - o Reducerea cu > 50% a infiltrării neoplazice cu mastocite în maduva osoasă și/sau alt organ extracutanat demonstrată prin biopsie
 - o Reducerea nivelului triptazei serice cu > 50% (dacă înainte de tratament depășește 40 ng/ml)
 - o Rezoluția a cel puțin unei leziuni de organ demonstrate biptic (semn C)

- ÎC cu durata de răspuns cel puțin 12 săptămâni:
 - o Necesită cel puțin un criteriu de răspuns nonhematologic sau/și hematologic în absența RC/RP sau PB.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitatea hematologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”

10. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL

A. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare;

Nota. La pacienții cu vârsta sub 3 ani includerea în tratament se va realiza numai după o atentă analiză beneficiu-risc

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

IV. TRATAMENT

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență pentru fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3-4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.
- Tratamentul va fi inițiat după obținerea consimțământului informat al pacientului /apartinătorilor acestuia.

Doze

Doze la pacienții copii și adolescenți și la pacienții adulți tineri, cu LAL cu celulă de tip B

- Pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg și sub: 0,2 până la $5,0 \times 10^6$ celule T CAR viabile/kg corp;
- Pentru pacienții cu o greutate corporală de peste 50 kg: 0,1 până la $2,5 \times 10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤ 1000 celule/ μ l.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este >1000 celule/ μ l, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

LAL cu celulă de tip B

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (30 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 4 zile) și ciclofosamidă (500 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 2 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Citarabină (500 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 2 zile) și etoposid (150 mg/m² intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de citarabină).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤ 1000 celule/ μ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice;
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Administrare

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤ 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricăroră dintre afecțiunile de mai jos:
 - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
 - Infecție activă necontrolată;
 - Boală activă greșă-contră-gazdă (GVHD);
 - Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleție.
- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.
- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
- La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca remisie completă (CR) sau, remisie completă cu hemograma incompletă (CRi)
 - Remisia completă (CR) este definită ca $<5\%$ blasti în maduva osoasă, fără dovezi de boala extramedulară și recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite $>100000/\mu\text{l}$ și număr absolut de neutrofile $>1000/\mu\text{l}$) fără transfuzie sanguină
 - Remisie completă cu recuperare hematologică incompletă (CRi) este definită ca $<5\%$ blasti în maduva osoasă, fără dovezi de boala extramedulară și fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină (trombocite $<100000/\mu\text{l}$ și număr absolut de neutrofile $<1000/\mu\text{l}$)
- Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sangelui periferic și al maduvei osoase, examen SNC, examen fizic și al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar în primele 6 luni după administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani și apoi la fiecare 6 luni timp de până la 5 ani

- Sindromul de eliberare de citokine

- Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartataminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfocitocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
- Factorii de risc sunt: încărcătură tumorală accentuată pre-perfuzare, încărcătură tumorală necontrolată sau accelerată după chimioterapia de limfodepleție, infecție activă și debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea tisagenlecleucel.
- În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).”

| - Severitatea sindromului de eliberare de citokine | - Tratament |
|--|---|
| - <i>Sindrom prodromal:</i> - Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie | - Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică. |
| - <i>Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</i> - Febră mare - Hipoxie - Hipotensiune arterială ușoară | - Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar. |

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome: - Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare - Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice - Deteriorare rapidă a stării clinice | <ul style="list-style-type: none"> • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, dupăcum este necesar. • Se administrează tocilizumab. - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) - Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică. - Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine. - Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. • Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat. |
|--|---|

- **Reacții adverse de natură neurologică**

- Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale.
- Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 8 zile în LAL cu celulă B. Timpul median până la rezolvare a fost de 7 zile pentru LAL cu celulă B.
- Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.
- Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard.
- Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.
- Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.

- Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucaferiza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.
- Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.
- Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.
- Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.
- Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.
- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie și se administrează de către medicii din specialitățile hematologie și onco hematologie pediatrică din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia De Terapii Celulare a MS.

B. Limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL)

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienții adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

IV. TRATAMENT

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență per fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine (CRS). Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore; În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.

- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3-4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singura dată.
- Tratamentul va fi inițiat după obținerea consimțământului informat al pacientului.

Doze

Doze la pacienții adulți cu DLBCL

- 0,6 până la 6×10^8 celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤ 1000 celule/ μ l.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este > 1000 celule/ μ l, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

DLBCL

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (25 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosfamidă (250 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosfamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Bendamustină (90 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤ 1000 celule/ μ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice.

- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe punga(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Administrare

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤ 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricăror dintre afecțiunile de mai jos.
 - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
 - Infecție activă necontrolată;
 - Boală activă grefă-contragază (GVHD);
 - Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleție.
- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.

- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
- La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca răspuns complet sau răspuns partial; pacienții cu răspuns partial se reevaluează la 6 luni de la perfuzare în vederea confirmării/infirmării obținerii răspunsului complet
- Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de maduva osoasă, evaluarea simptomelor de tip B) se va efectua în ziua 28 apoi în lunile 3, 6, 9, 12, 18 și 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de până la 5 ani
- Sindromul de eliberare de citokine
 - Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartataminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfocitocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
 - Încărcătura tumorală accentuată anterior perfuzării tisagenlecleucel a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienți adulți cu DLBCL.
 - În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore. În situația excepțională în care tocilizumab nu este disponibil din cauza lipsei medicamentului de pe piață, documentată în catalogul Agenției Europene pentru Medicamente, anterior perfuzării trebuie să fie disponibile alte măsuri adecvate pentru tratarea CRS în loc de tocilizumab.
- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

| – Severitatea sindromului de eliberare de citokine | – Tratament |
|---|---|
| – <i>Sindrom prodromal:</i> – Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie | – Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică. |

| | |
|---|--|
| <p>– Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</p> <p>– Febră mare</p> <p>– Hipoxie</p> <p>– Hipotensiune arterială ușoară</p> | <p>– Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.</p> |
| <p>– Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</p> <p>– Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare</p> <p>– Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice</p> <p>– Deteriorare rapidă a stării clinice</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> – Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră – Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) – Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică. – Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine. – Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab. • Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat. |

- **Reacții adverse de natură neurologică**

- Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale.
- Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 6 zile în DLBCL. Timpul median până la rezolvare a fost de 13 zile pentru DLBCL.
- Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.
- Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard.
- Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.

- Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.
- Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.
- Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.
- Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.
- Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.
- Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.
- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie și se administrează de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății.

Anexa 1Denumirea Spital/ Clinică Hematologie
_____**CERERE DE EVALUARE A INDICATIEI DE TRATAMENT CU TISAGENLECLEUCEL****Către: Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sanatatii**

(se va completa în trei exemplare, unul care rămâne la Comisia de Terapii Celulare, unul care va fi trimis Centrului de Transplant desemnat, în cazul avizului favorabil și unul care va fi trimis medicului curant)

| | |
|---|-----------------------------|
| - Nume: | - Prenume: |
| - CNP: | - CI/Certificat de naștere: |
| - Varsta: | - Tel: |
| - Aresă: | - E-mail: |
| - Reprezentant legal/Persoana de contact (se va completa în cazul pacienților minori): | |
| - Nume: | - Prenume: |
| - CNP: | - CI: |
| - Adresă: | - Grad de rudenie: |
| | - Tel: |
| | - E-mail: |

| | | |
|--|-----------------|---------------|
| - Diagnostic extins (forma celulară, forma imunologică): | | Greutate (kg) |
| Stadiu la diagnostic: | - Ex HP nr/data | ECOG PS: |
| - | - | - |
| - Stadiu actual: | | |
| - Diagnostic secundare: | | - |
| - 1 | | - |
| - 2 | | - |
| - 3 | | - |
| - 4 | | - |
| - Centrul de Transplant din România unde se va administra terapia cu TISAGENLECLEUCEL <input type="checkbox"/> | | |
| - 1 | | |
| - 2 | | |
| - 3 | | |

* Comisia de Terapii Celulare va propune Centrul de Transplant unde se va efectua procedura, respectând ordineapreferintelor pacientului.

A. ELEMENTE DE SUSȚINERE A DIAGNOSTICULUI

| | |
|--|--|
| - Data Diagnostic: | |
| - Diagnostic antecedent de Limfom folicular Da / NU | - Daca DA: - Data - Linii de tratament anterioare: - 1. oprita in luna...../anul..... rezultat - 2. oprita in luna...../anul..... rezultat - 3. oprita in luna...../anul..... rezultat |
| 1. Examen HP de Limfom cu celula mare B – GCB / NonGCB 2. Examen hematologic/IF/citogenetic LAL B - Data - Linii de tratament anterioare: 1. oprita in luna...../anul..... rezultat 2. oprita in luna...../anul..... rezultat 3. oprita in luna...../anul..... rezultat | |
| - Data - Linii de tratament anterioare: - 1. oprita in luna...../anul..... rezultat - 2. oprita in luna...../anul..... rezultat - 3. oprita in luna...../anul..... rezultat | |
| - Data exacta a ultimului tratament: | |
| - Prindere SNC in antecedente : Da/ NU: | |
| - Ultima punctie lombara care documenteaza remisiunea.....(data) | |
| - Ultimul PET(data). Boala activa : DA/ NU | |
| - Ultima analiza a maduvei osoase:(data). Boala activa: DA/ NU | |
| - Numarul total de limfocite.....nr x 10 ⁹ /L | |

B. BILANȚUL ACTUAL

| | |
|---|--|
| – Situația bolii la momentul formulării cererii de TISAGENLECLEUCEL: | |
| – Funcția cardiacă: EKG și FEVS (<i>ecocardiograma</i>) | |
| – FEV >40% | |
| – evaluare ecografica pentru pericardita | |
| – Funcția hepatică: | |
| – AST, ALT, LDH, bilirubină, ψ GT (AST/ALT <5xULN; bilirubina <2 mg/dL; limita crescuta acceptata pentru Sindromul Gilbert) | |
| – Funcția renală: uree, creatinină, acid uric Clearance la creatinina >30 mL/min | |
| – Hemoleucograma: | |
| – ANC > 1 x 10 ⁹ /L | |
| – Imagistica SNC (RMN cap): | |
| – IRM nu este solicitat exceptie facand cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente | |
| – Punctie lombara: | |
| – Punctia lombara nu este ceruta exceptie facand cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente | |
| – Fertilitate: | |
| – Femeile aflate la varsta fertila trebuie sa aiba un test de sarcina din ser sau urina negativ | |
| – Istoric de malignitate: | |
| – (Este obligatorie absenta istoricului de malignitate altul decat carcinomul in situ :cervix, vezica, san, cu exceptia cazului in care este liber de boala si in afara tratamentului de mai mult de 3 ani) | |
| – Istoric de boli autoimune: | |
| – (Nu este recomandata in boala autoimuna activa avand ca rezultat leziuni de organe sau care necesita imunosupresie sau terapie sistemica in ultimii 2 ani) | |
| – Tratament sistemic imunosupresiv actual: | |
| – Existenta sau suspiciunea unei infectii fungice, bacteriene, virale sau alt tip: | |
| – Funcția pulmonară (<i>teste funcționale ventilatorii - opțional</i>): | |
| – Markeri infecțioși: (cu 30 zile înainte de afereza) | – THPA |
| – Ac anti HIV 1 și HIV 2 HIV p24 antigen | – Anti HTLV 1 și 2 CMV Anti IgG CMV Anti IgM EBV Anti IgG EBV Anti IgM |
| – HIV 1/2 PCR | – Toxoplasma Anti IgG |
| – Ag HBs Anti HBs Anti HBc HBV PCR | – Toxoplasm Anti IgM |
| – Anti HCV HCV PCR | – Altele: |
| – Evaluare psihiatrică: | |
| – Alte boli asociate: | |
| – Elemente de fundamentare a cererii de terapii cu TISAGENLECLEUCEL: | |
| – Alte observații (probleme sociale etc). | |

Ținând cont de tipul de boală și de evoluția acesteia, este de apreciat că la nivelul cunoștințelor medicale actuale, acest pacient are șanse mai mari de supraviețuire prin efectuarea unui tratament cu TISAGENLECLEUCEL:

| | |
|----------------------|---|
| - Data: | - Semnatura și parafa medicului curant: |
| - Unitatea medicală: | |

C. DECIZIA COMISIEI DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SANATATII

| | | |
|---|-------------|-----------|
| Data primirii cererii: | | |
| Data analizării cererii: | | |
| Rezultatul Cererii (<i>Indicație De Terapie Cu TISAGENLECLEUCEL</i>): | - Δ DA | - Δ NU |
| Motivarea formulată de comisie: | | |
| | | |
| Nivel de urgență: | - Δ Ridicat | - Δ Mediu |
| Centrul de Transplant desemnat: | | |
| Centrul de transplant are obligația să confirme preluarea pacientului și includerea în programul său de transplant, în termen de 7 zile lucrătoare. | | |
| Alte observații ale comisiei: | | |
| | | |

Avizul Comisiei de Terapii Celulare:

| | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> DA | <input type="checkbox"/> NU |
| Data: | |

| | | |
|--------------------|---|----------------------|
| Presedinte: | Nume: Prof. Univ. Dr. Alina Tanase | Semnatura și parafa: |
| Membrii | 2. Nume: Prof. Univ. Dr. Anca Colita | Semnatura și parafa: |
| | 3. Nume: Conf. Univ. Dr. Smaranda Arghirescu | Semnatura și parafa: |
| | 4. Nume: Conf. Univ. Dr. Andrei Colita | Semnatura și parafa: |
| | 5. Nume: Conf. Univ. Dr. Horia Bumbea | Semnatura și parafa: |
| | 6. Nume: Conf. Univ. Dr. Erzsebet Lazar | Semnatura și parafa: |
| | 7. Nume: Dr. Angela Dascalescu | Semnatura și parafa: |
| | 8. Nume: Dr. Ciprian Tomuleasa | Semnatura și parafa: |

11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 197 cod (L02BX03): DCI ABIRATERONUM

I. Indicația terapeutică

1. este indicat în asociere cu prednison sau prednisolon în tratamentul neoplasmului de prostată metastazat, sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer), cu risc crescut, diagnosticat recent la bărbații adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT)
2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, labărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.
3. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, labărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

- adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
- boala în stadiu metastatic – confirmat imagistic
- Pentru indicația nr. 1 de mai sus - pacienți recent diagnosticați, cu risc ridicat, definit ca prezența a cel puțin 2 dintre următorii 3 factori de risc:
 - scor Gleason ≥ 8
 - prezența a 3 sau mai multe leziuni pe scintigrafia osoasă
 - prezența unei metastaze viscerale cuantificabile excluzând modificări la nivelul ganglionilor limfatici
- boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (indicația prechimioterapie, nr 2 de mai sus), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (indicația postchimioterapie), definită astfel:
 - a. criteriile PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau
 - b. boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA;
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcții: medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
 - a. la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1
 - b. pacienți asimptomatici sau paucisimptomatici (durerea asociată cu carcinomul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: infarctul miocardic sau evenimentele trombotice, arteriale în ultimele 6 luni, angina pectorală severă sau instabilă, sau insuficiența cardiacă clasa III sau IV conform New York Heart Association (NYHA) sau cu valori ale fracției de ejeție cardiacă scăzută semnificativ.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);

- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de abirateron înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu abirateronă
- insuficiență hepatică severă;
- hepatită virală activă sau simptomatică;
- hipertensiune arterială necontrolabilă;
- istoric de disfuncție adrenală sau hipofizară
- administrare concomitentă a Ra-223

IV. Posologie – forma farmaceutică – comprimate de 250mg (se utilizează pentru indicațiile 2 și 3, în cadrul contractului cost volum) sau comprimate filmate de 500 mg (se utilizează pentru indicațiile 1, 2 și 3).

Doza recomandată este de 1.000 mg ca doză unică zilnică (2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicația 1; 4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicația 2, respectiv 4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate filmate de 500 mg pentru indicația 3). Se asociază doze mici de prednison sau prednisolon - 10 mg pe zi.

- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu abirateronum.
- NU se administrează cu alimente (prezența acestora crește expunerea sistemică la abirateron).
- Se administrează la cel puțin două ore după masă și nu trebuie consumate alimente cel puțin o oră după administrarea tratamentului.
- Comprimatele se înghit întregi, cu apă.
- doză omisă nu se reia, tratamentul continuă în ziua următoare, cu doza uzuală zilnică.
- Întreruperea corticoterapiei trebuie efectuată lent, scăzând doza progresiv: dacă tratamentul cu abirateronum este continuat după întreruperea administrării corticosteroizilor, pacienții trebuie monitorizați pentru apariția simptomelor de exces de mineralocorticoizi
- În cazul unor situații de stres neobișnuit, poate fi indicată creșterea dozei de corticosteroizi înainte, în timpul și după situația stresantă.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
- analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; transaminaze; ionogramă serică - potasiu, sodiu, clor, calciu, magneziu; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- transaminazele serice, ionograma serică, glicemie
- tensiunea arterială,
- evaluarea retenției hidrosaline (efect secundar de tip mineralocorticoid)
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);

- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis, RMN)
- scintigrafie osoasă
- evaluare clinică a funcției cardiace.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Abirateronum

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivelul ganglionilor limfatici/alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST modificate pentru adenopatii - care trebuia să aibă minimum 15 mm în axul scurt pentru a putea fi considerată leziune-țintă (măsurabilă); trebuie dovedită o creștere cu minimum 20% a sumei diametrelor scurte (dar nu în primele 12 săptămâni de la inițierea tratamentului) sau apariția unor leziuni noi;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, necesitatea creșterii dozei de corticoterapie pentru combaterea efectelor toxice etc.

Progresia valorii PSA: creștere confirmată cu 25% față de valoarea inițială a pacientului

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant):

- reducerea funcției cardiace, semnificativă din punct de vedere clinic
- creșterea transaminazelor GPT sau GOT de ≥ 5 ori valoarea superioară a normalului
- dezvoltarea toxicității de Grad ≥ 3 inclusiv hipertensiune arterială, hipopotasemie, edeme și alte toxicități de tip non-mineralocorticoid

c) decizia medicului;

d) dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VII. Prescriptori:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se poate face pe baza scrisorii medicale și de către medicii de familie desemnați.”

12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 218 cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 218 cod (M05BX05): DCI BUROSUMABUM

INTRODUCERE

Rahitismul este o afecțiune specifică perioadei de creștere, fiind caracterizat prin afectarea mineralizării la nivelul cartilajului de creștere, ceea ce conduce la deformări osoase, scăderea rezistenței osului, statură mică. Diagnosticul se pune clinic și radiologic, pe baza modificărilor specifice.

Rahitismele hipofosfatemice sunt forme etiologice rare și în această categorie intră **rahitismele dobândite** prin pierderile urinare de fosfor din cadrul tubulopatiilor complexe (ex. Sindromul Fanconi), precum și **formele genetice** de rahitism hipofosfatic (RHF), dintre care cea mai frecventă este prin mutația genei PHEX, situată pe cromozomul X (RHF X-linkat).

RHF X-linkat se caracterizează prin creșterea nivelurilor de FGF-23 (factorul 23 de creștere a fibroblaștilor sintetizat la nivelul osteoblastelor și osteocitelor) datorită scăderii inactivării sale, ceea ce conduce la creșterea eliminărilor urinare de fosfor (hiperfosfaturie), hipofosfatemie, scăderea hidroxilării în poziția 1 α a 25 OH vitaminei D (cu scăderea absorbției fosforului seric și accentuarea consecutivă a hipofosfatemiei), hiperparatiroidism secundar.

Terapia convențională a RHF presupune utilizarea analogilor activi (1 α hidroxilați sau 1,25 dihidroxilați) ai vitaminei D administrați în 1 - 2 prize zilnice, respectiv administrarea sărurilor de fosfor în 3 - 6 prize zilnice; formele severe de rahitism, necontrolate terapeutic, necesită corecții chirurgicale ale deformărilor membrilor inferioare prin tehnici de osteotomie sau prin ghidarea creșterii prin hemiepifiziodeză.

Burosumab este un anticorp monoclonal (IgG1) uman recombinant, care se leagă de FGF23 și inhibă activitatea acestuia. Prin inhibarea FGF23, burosumabul crește reabsorbția tubulară renală a fosfatului și crește concentrația serică de 1,25-(OH)₂ vitamina D.

Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost -volum): Burosumab este indicat pentru tratamentul hipofosfatemiei X-linkate (HXL) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu evidențe radiografice de boală osoasă, și la adulți.

A. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA PACIENTII ÎNTRE 1-17 ANI

1.A) Scopul tratamentului la pacienți cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere

Scopul tratamentului este de a îmbunătăți creșterea, de a preveni diformitățile scheletale și de a reduce durerea, de a îmbunătăți mineralizarea dinților și de a scădea complicațiile asociate bolii (deformările și durerile articulare, abcesele dentare, tulburările de auz).

1.B) Scopul tratamentului la pacienții cu vârsta de maxim 17 ani al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere

Scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenței fracturilor și de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătății orale.

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB**1.A) Tratamentul la pacienți cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere**

Următoarele criterii de includere trebuie îndeplinite concomitent:

1) Copiii cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în etapa de creștere (definită ca viteza de creștere de minim 2 cm/an și/sau vârsta osoasă de maxim 14 ani la sexul feminin și respectiv 16 ani la sexul masculin), **care îndeplinesc criteriile clinice, biologice și radiologice de rahitism hipofosfatic**, definite conform anexelor 1–3.

2) Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).

Dacă analiza moleculară nu este disponibilă, în judecata indicației terapeutice trebuie luate în considerare următoarele aserțiuni:

- (1) valoare crescută a FGF23 este sugestivă pentru diagnostic în condițiile în care sunt excluse alte cauze **dobândite** de hipofosfatemie (necesită evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică);
- (2) transmiterea tată-fiu, hipercalcemia sau debutul simptomatologiei după vârsta de doi ani sugerează forma autozomal dominantă de rahitism hipofosfatic sau osteomalacie indusă tumoral;
- (3) coexistența osteosclerozei severe, a craniosinostozei, a metacarpienelor mâini scurte și late, a calcificărilor arteriale, a calcificărilor ligamentului longitudinal posterior (spinal) sau a pseudoxantoma elasticum sugerează forma autozomal recesivă de rahitism hipofosfatic;
- (4) coexistența petelor cafe au lait sau istoricul sindromic sugestiv pune diagnosticul de rahitism hipofosfatic din sdr. Mc Cune Albright sau neurofibromatoză și nu se încadrează în indicațiile.

3) Răspunsul nesatisfăcător la terapia convențională (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca (alternativ sau concomitent):

- (1) Viteză de creștere staturală sub -2 DS/an pentru vârstă și sex sau viteză de creștere sub 4 cm/an la copiii cu vârste între 4 - 8 ani după un an de terapie convențională menținerea unei viteze de creștere similare cu cea pretratament după un an de terapie convențională, și/sau
- (2) Persistența modificărilor radiologice de rahitism - definită ca persistența unui RSS de minim 2 după un an de terapie convențională (anexa 3), și/sau
- (3) Necesitatea corecției chirurgicale a deformărilor membrelor inferioare după consultarea cu medicul chirurg ortoped pediatru cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatic, și/sau
- (4) Hiperparatiroidismul secundar persistent concomitent cu valori persistente crescute ale fosfatazei alcaline (la minim două evaluări biologice succesive la interval de 6 luni).

Sau:

3') Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale:

- (1) Simptomatologie digestivă (dureri abdominale, greață, vărsături), și/sau
- (2) Apariția nefro-calcinozei.

Sau:

3'') Lipsa de aderență la terapia convențională, în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab

(* evaluări nu mai vechi de 1 săptămână, ** evaluări nu mai vechi de 3 luni)

- a) **criterii antropometrice (greutate, înălțime, talie șezândă sau raport vertex-pube/pube-sol, perimetru cranian, formă particulară a capului) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială). Standardele antropometrice recomandate pentru înălțime sunt curbele sintetice pentru România (Pascanu I și colab).
- b) ** radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă) pe baza cărora se va calcula scorul de severitate a rahitismului(RSS), conform anexei 3.
- c) *calcemie, albuminemie, fosfatemie, fosfatază alcalină (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab.
- d) *calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore la copii mai mari de 3 ani, respectiv calciu, fosfor, creatinină în spotul de urină la copii sub 3 ani.
- e) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)₂ vitamina D în cazuri selecționate.
- f) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criteriile de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL.

1.B) Tratamentul la pacienții cu vârsta de maxim 17 ani, al căror schelet și-a încheiat etapa de creștere

1.B.1 Continuarea tratamentului la pacienții cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată în copilărie/perioada de creștere și al căror tratament a fost inițiat conform protocolului prezent.

Sau

1.B.2. Pacienți cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:

- (1) Statură mică, istoric de deformări ale membrilor și /sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor și entezopatii).
- (2) Criterii biologice:
 - (a) Hipofosfatemie,
 - (b) Calcemie normală/low normal,
 - (c) Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*),
 - (d) Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase ,
 - (e) Valori normale/ușor crescute ale PTH,
 - (f) Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D,
 - (g) Valori la limita inferioară/reduce ale 1,25 (OH)₂ vitamina D,
 - (h) Valoare crescută/la limita superioară a FGF2.
- (3) ±Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX).
- (4) Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convențională (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistența simptomelor și semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenții chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidență biochimică de osteomalacie cu creșterea fosfatazei alcaline specific osoase sau intoleranță la terapia convențională,

Sau

(4') Intoleranța/reacțiile adverse ale terapiei convenționale,

Sau

(4'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)

- a) criterii antropometrice (greutate, înălțime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)
- b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)
- c) ecografie renală
- d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab
- e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore
- f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)₂ vitamina D în cazuri selecționate
- g) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criteriile de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,
- h) ortopantomogramă la adolescenții cu abcese dentare recente.

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

Considerații generale

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Doze

Doza inițială recomandată este de 0,8 mg/kg de greutate corporală, administrată la interval de două săptămâni. Dozele trebuie rotunjite la cel mai apropiat multiplu de 10 mg. Doza maximă este de 90 mg.

Ajustarea dozelor de terapie se va face astfel:

După inițierea tratamentului cu burosumab și la fiecare modificare a dozei se va doza fosfatemia serică la 4 săptămâni de la administrarea dozei. În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar se încadrează în intervalul valorilor de referință*) pentru vârsta respectivă, trebuie menținută aceeași doză.

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, doza poate fi crescută treptat, cu cel mult 0,4 mg/kg, la 4 săptămâni, până la o doză maximă de 2,0 mg/kg (doză maximă de 90 mg).

În cazul în care concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar este peste intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie reevaluată în decurs de 4 săptămâni.

Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului în condiții de repaus alimentar sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă pentru a reîncepe administrarea burosumabului, la aproximativ jumătate din doza anterioară (rotunjire la cel mai apropiat multiplu de 10 mg).

Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

**) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.*

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic

Aceeași parametri cu cei de la inițiere - la interval de 6 luni

Paraclinic și explorări complementare

| | 3 luni | 6 luni | Anual |
|---|---|---------------------------|---|
| Fosfatemia | la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei; la 4 săptămâni în lunile 2 - 3 de tratament; la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive) | | |
| Calcemie | + | | |
| Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza căroră se va calcula RFG, respectiv raport calciu/ creatinină în spotul de urină | + | | |
| Fosfatază alcalină | + | | |
| PTH | + | | |
| 1,25 (OH) ₂ D | | + | |
| 25OHD | | | + |
| Radiografie pumn comparativ și radiografie membre inferioare (ortoleg sau radiografie genunchi) | | | + sau la nevoie (dureri articulare, recomandare ortoped) |
| Ecografie renală | | în primul an de tratament | după primul an de terapie |
| Consult stomatologic | | + | |
| Consult ortopedic | | | + sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice |

- Ecografie cardiacă dacă valorile TA sunt > percentila 95 pentru vârstă, talie, sex
- Examen FO și RMN cerebral - în caz de formă anormală a extremității cefalice (craniosinostoză), cefalee persistentă/alte semne de HTIC, scăderea performanțelor școlare
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU VÂRSTA ÎNTRE 1-17 ANI DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

I. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog sau pediatru cu experiență în tratamentul pacienților cu boli osoase metabolice dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped pediatru de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatic.

II. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

A. La pacienții cu vârsta de minim 1 an al căror schelet este încă în creștere

În cursul primului an de terapie

- Îmbunătățirea vitezei de creștere staturală (cu minim 2 cm/an)
- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Îmbunătățire scor radiologic rahitism la 52 săptămâni

B. La pacienții de maxim 17 ani al căror schelet si-a încheiat etapa de creștere

- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină

III. Situații de oprire definitivă a tratamentului pentru promovarea creșterii

- Refuzul părinților, al susținătorilor legali sau al copilului peste 12 ani sau
- Compliantă inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

PRESCRIPTORI:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi sau pediatrii cu atestat de endocrino-pediatrie din teritoriul pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

B. TRATAMENTUL CU BUROSUMAB LA ADULȚI

SCOPUL TRATAMENTULUI

La adulți, scopul tratamentului este de a corecta hipofosfatemia, reducerea remodelării osoase, a frecvenței fracturilor și de a ameliora durerile osoase, promovarea sănătății orale.

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENTUL CU BUROSUMAB

1. Continuarea tratamentului la adulți cu hipofosfatemie X linkată diagnosticată până la vârsta de 17 ani al căror tratament a fost inițiat conform protocolului.

Sau

2. Adulți cu hipofosfatemie X linkată nou diagnosticată, care îndeplinesc următoarele criterii:
- a. Statură mică, istoric de deformări ale membrilor și /sau semne clinice sau radiologice de osteomalacie (pseudofracturi, artroza precoce la nivelul coloanei vertebrale, șoldului sau genunchilor și entezopatii)
 - b. **Criterii biologice**
 - Hipofosfatemie
 - Calcemie normală/low normal
 - Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*
 - Valori crescute ale fosfatazei alcaline specific osoase
 - Valori normale/ușor crescute ale PTH
 - Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
 - Valori la limita inferioară/reduce ale 1,25 (OH)₂ vitamina D
 - Valoare crescută/la limita superioară a FGF23
 - c. **±Istoricul familial de RHF X-linkat și/sau confirmare genetică (identificarea mutațiilor genei PHEX)**
 - d. **Răspunsul nesatisfăcător după 1 an de terapie convențională** (analogi activi de vitamina D și suplimentare cu săruri de fosfor), definit ca persistența simptomelor și semnelor de osteomalacie (dureri musculoscheletale, pseudofracturi, abcese dentare), necesar de intervenții chirurgicale ortopedice sau stomatologice, evidență biochimică de osteomalacie cu creșterea fosfatazei alcaline specific osoase
sau
d'') Intoleranță la terapia convențională
sau
d'') Lipsa de aderență la terapia convențională în condițiile asigurării unei monitorizări adecvate.

Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu burosumab (evaluări nu mai vechi de 3 luni)

- a) criterii antropometrice (greutate, înălțime) + semne clinice de rahitism (genu varum/genu valgum etc.) + măsurarea distanței intercondilare în genu varum, respectiv intermaleolare în genu valgum (ref biblio) + evaluare clinică generală (inclusiv tensiunea arterială)
- b) radiografie membre inferioare (ortoleg: bazin, femur, genunchi, gambă, gleznă)
- c) ecografie renală
- d) calcemie, albuminemie, fosfatemie, creatinină serică, fosfatază alcalină/fosfatază alcalină osoasă (investigații efectuate a jeun sau la minim 4 ore de la ultima masă - valorile scăzute ale fosfatemiei sunt criteriu obligatoriu pentru inițierea terapiei cu burosumab)
- e) calciurie, fosfaturie, creatinină în urina pe 24 ore
- f) dozare PTH, 25 OH vitamina D, 1,25 (OH)₂ vitamina D în cazuri selecționate
- g) dozare FGF23 - în cazuri selecționate - vezi criterii de includere punctul 2 sau testarea mutației PHEX în mod specific pentru cazurile de pacienți de novo fără istoric familial de HXL,
- h) ortopantomogramă la adulții cu abcese dentare recente

SCHEMA TERAPEUTICĂ PENTRU BUROSUMAB (INIȚIERE ȘI MONITORIZARE)

Considerații generale

Tratamentul trebuie inițiat de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit **evaluator**.

Administrarea pe cale orală a fosfatului și analogilor de vitamina D trebuie încetată cu 1 săptămână înainte de inițierea tratamentului. La momentul inițierii, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie să fie sub intervalul valorilor de referință pentru vârsta respectivă.

Doze

Doza inițială recomandată la adulți este de 1,0 mg/kg de greutate corporală, rotunjită la cel mai apropiat multiplu de 10 mg, până la doza maximă de 90 mg, administrată la interval de 4 săptămâni.

După inițierea tratamentului cu burosumab, concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la interval de 2 săptămâni în prima lună de tratament, la interval de 4 săptămâni în următoarele 2 luni și ulterior după caz. Concentrația serică a fosfatului în condiții de repaus alimentar trebuie măsurată la 2 săptămâni după administrarea dozei anterioare de burosumab. În cazul în care concentrația serică a fosfatului se încadrează în intervalul normal, trebuie menținută aceeași doză *

*) Pentru prevenirea mineralizărilor ectopice se va menține fosfatemia la limita inferioară a normalului.

Reducerea dozei

În cazul în care concentrația serică a fosfatului depășește limita superioară a intervalului normal, următoarea doză nu trebuie administrată, iar concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată în decurs de 2 săptămâni. Pacientul trebuie să aibă o valoare a concentrației serice a fosfatului sub intervalul normal înainte de a reîncepe administrarea burosumabului. Atunci când concentrația serică a fosfatului este sub intervalul normal, tratamentul poate fi reluat la jumătate din doza inițială, până la o doză maximă de 40 mg la interval de 4 săptămâni. Concentrația serică a fosfatului trebuie reevaluată la 2 săptămâni după orice modificare a dozei. Doza de burosumab nu trebuie ajustată cu o frecvență mai mare decât la interval de 4 săptămâni.

PARAMETRII DE EVALUARE MINIMĂ ȘI OBLIGATORIE PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI CU BUROSUMAB

Clinic

- Aceeași parametri cu cei de la inițiere – la 6-12 luni

Paraclinic și explorări complementare

| | 3 luni | 6 luni | Anual |
|--|--|--------|-------|
| Fosfatemia | la 14 zile după inițiere și la fiecare modificare a dozei; la 4 săptămâni în lunile 2 - 3 de tratament; la interval de 3 luni după atingerea unor doze constante de burosumab (doze nemodificate timp de 3 luni succesive) | | |
| Calcemie | + | | |
| Calciurie, fosfaturie, creatinină urinară, pe baza cărora se va calcula RFG, respectiv raport calciu/ creatinină | + | | |
| Fosfatază alcalină | + | | |
| PTH | + | | |

| | | | |
|--------------------------|--|---|--|
| 1,25 (OH) ₂ D | | + | |
| 25OHD | | | + |
| Ecografie renală | | | + |
| Consult stomatologic | | | La nevoie |
| Consult ortopedic | | | + sau la nevoie (dureri articulare/accentuarea deformărilor la evaluări clinice periodice) |

- Ecografie cardiacă dacă apare HTA
- Examen ORL și audiogramă la nevoie

CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA ADULȚILOR DIN PROTOCOLUL TERAPEUTIC CU BUROSUMAB

1. Evaluarea și reevaluarea pacienților se face de către un medic endocrinolog dintr-o clinică universitară numit evaluator. Acesta va colabora la nevoie în decizia terapeutică (inițiere și monitorizare) cu un medic ortoped de asemenea cu expertiză în diagnosticul, monitorizarea și terapia ortopedică a deformărilor membrelor inferioare și/sau rahitismului hipofosfatemice.

2. Criterii de apreciere a eficienței terapiei:

- Normalizare valori fosfor
- Normalizare valori fosfatază alcalină
- Ameliorarea simptomatologiei reprezentată de dureri osoase, abcese dentare, apariția de noi psedofracturi

3. Situații de oprire definitivă a tratamentului:

- Compliantă inadecvată sau
- Apariția de reacții adverse grave sau contraindicații ale tratamentului - pe parcursul terapiei

PRESCRIPTORI:

După atingerea dozei eficiente (minim 3 luni de la inițierea terapiei) pe baza scrisorii medicale din centrele mai sus menționate, medici endocrinologi din teritoriu pot continua prescripția. Aceștia vor asigura supravegherea evoluției clinice a pacientului (inclusiv reacții adverse), vor efectua ajustarea dozei la valorile fosfatemiei (consult cu medicul evaluator), vor monitoriza corectitudinea administrării și a complianței între evaluări.

Anexa 1

CRITERII CLINICE DE DIAGNOSTIC RHF

- Semne clinice de rahitism afectând îndeosebi membrele inferioare (deformare în var/valg), mai ales când au apărut în pofida terapiei profilactice cu vitamina D și calciu.
- Statură mică
- Mers cu baza de susținere largă
- Abcese dentare recurente, mai ales cele apărute în perioada miciei copilării

Anexa 2

CRITERII BIOLOGICE DE RHF

- Calcemie normală/low normal
- Hipofosfatemie
- Rată de reabsorbție tubulară a fosfatului sub 90%*)
- Valori crescute ale fosfatazei alcaline
- Valori normale/ușor crescute ale PTH

- Valori normale ale 25 (OH) vitaminei D
- Valori la limita inferioară/reduce ale 1,25 (OH)₂ vitamina D

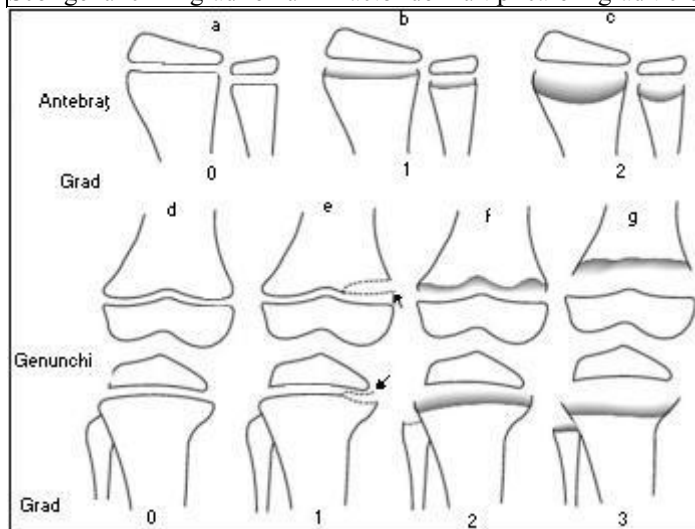
*) Se vor exclude cazurile dobândite de fosfaturie prin evaluarea prezenței în urină a glucozei, aminoacizilor, acidului uric, proteinuriei cu masă moleculară mică

Rata de reabsorbție a fosfatului = $1 - (\text{Ur Ph} \times \text{PICr}) / (\text{UrCr} \times \text{PIPh}) \times 100$

Anexa 3

CRITERII RADIOLOGICE DE RAHITISM - scor Thacher (RSS) - apreciază severitatea rahitismului la nivelul articulației pumnului și a genunchiului (total maxim posibil - 10, maxim pumn = 4, maxim genunchi = 6).

| Definiție grad rahitism radius și ulnă | |
|---|---|
| 0 | Platou de creștere normal, fără semne de rahitism |
| 0,5 | Hiperlucenta marginii metafizei, fără neregularități sau deformări |
| 1 | Platou de creștere lățit, margine metafizară neregulată, dar fără deformare concavă |
| 1,5 | Concavitate metafizară parțială sau neregularități parțiale ale marginilor metafizare |
| 2 | Deformarea concavă a metafizei, cu margini neregulate |
| Se însumează punctaj ulnă și punctaj radius (total maxim = 4 puncte) | |
| Definiție grad rahitism femur și tibie | |
| 0 | Platou de creștere normal, fără semne de rahitism |
| 1 | Hiperlucenta parțială, marginea netă a metafizei vizibilă |
| 2 | Hiperlucenta parțială, dispariția marginii nete a metafizei |
| 3 | Hipertransparență completă, epifizele apar larg depărtate de metafiza distală |
| Scorul se multiplică cu 0,5 dacă este afectat doar un condil sau mai puțin de ½ din suprafața platoului | |
| Scor genunchi = grad femur X factor de multiplicare + grad tibie X factor de multiplicare (total maxim = 10 puncte) | |



13. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM

1. INDICAȚII TERAPEUTICE

- a. în monoterapie pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni și având greutate mai mare de 7 kg ca și adolescenților și adulților cu fibroză chistică (FC)/ mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (mutații de clasa III) la nivelul genei *CFTR*: **G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R**.
- b. în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație **R117H** a genei *CFTR* (vezi specificații în tabel 1).
- c. în asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elixacaftor pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puțin o mutație **F508del** la nivelul genei *CFTR*.

2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având una din mutațiile mai sus menționate
- Vârsta peste 12 luni și greutatea ≥ 7 kg dar < 25 kg pentru preparatul sub formă de granule
- Vârsta peste 6 ani și greutate de cel puțin 25 kg, adolescenți și adulți, pentru preparatul sub formă de comprimate
- Toți pacienții trebuie să efectueze testul sudorii cu maxim 6 luni anterior începerii tratamentului
- Test genetic care să confirme prezența uneia din mutațiile menționate anterior
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză

4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

Testul sudorii trebuie efectuat, la 6-8 săptămâni după începerea tratamentului, pentru a determina reducerea valorii clorului sudoral ca indicator de eficiență și pentru verificarea complianței la tratament. Testul sudorii se repetă la 6 luni de la începerea tratamentului și ulterior anual la acei pacienți ce rămân în tratamentul cu Ivacaftor, pentru a documenta respectarea aceluiași cerințe de eficiență și complianță.

a) Absența eficienței tratamentului

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă :

- Valoarea obținută la Testul sudorii scade sub 60 mmol/l sau
- Valoarea obținută la Testul sudorii scade cu cel puțin 30% din valoarea inițială

Notă: în cazul în care testul sudorii inițial a fost borderline (valori peste limita normalului dar sub 60 mmol/l) eficiența va fi demonstrată prin creșterea FEV₁ cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă (la 1 lună anterior inițierii tratamentului) după 3 luni de la începerea acestuia, la copilul care poate efectua spirometria.

Notă: în cazul în care scăderea valorii testului sudorii nu se evidențiază, se vor verifica inițial complianța la tratament și corectitudinea recomandărilor (doze, mod de administrare, interval timp, medicație concomitentă) și apoi se va repeta testul sudorii la 1 săptămână interval după aceasta analiza, în vederea aprecierii eficienței.

b) Pacient necompliant la evaluările periodice**c) Renunțarea la tratament din partea pacientului****d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse**

e) Creșteri semnificative ale transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea, evaluarea și tratamentul fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența uneia din mutațiile indicate în criteriile de includere.

- Pentru cazurile ce prezintă varianta poli-T (5T sau 7T dar și nu 9T) identificate în asociere cu mutația **R117H** la adolescenții aflați la vârstă postpubertală va fi inițiată terapia doar dacă aceștia prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau dacă este evidențiată anomalia de funcție a CFTR.

Ivacaftor în monoterapie:

Pacienții cu vârsta de cel puțin 6 luni - forma granule

| Greutate | Doza | Doza zilnică totală |
|------------------|---------------------------------------|---------------------|
| ≥5 kg și <7 kg | 25 mg pe cale orală o dată la 12 ore, | 50 mg |
| ≥7 kg și <14 kg | 50 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 100 mg |
| ≥14 kg și <25 kg | 75 mg pe cale orală o dată la 12 ore | 150 mg |

Pacienții cu vârsta de >6 ani și cu greutate ≥25 kg, un comprimat de 150 mg pe cale orală la interval de 12 ore (doza zilnică totală este de 300 mg).

Ivacaftor în asociere: a se vedea protocolul R07AX32

Administrare:

Ivacaftor trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice .

Comprimat: Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Granule in plic: Fiecare plic este numai pentru folosință unică și trebuie amestecat cu 5 ml de alimente sau lichide adecvate vârstei (piure de fructe, iaurt, lapte). Trebuie consumat integral, preferabil imediat amestecării cu produsul alimentar utilizat ca vehicul pentru medicație. În cazul în care nu se consumă imediat, amestecul este stabil timp de o oră. Alimentele sau lichidul utilizate ca vehicul trebuie să fie la o temperatură având valori cel mult egale cu temperatura camerei; nu este permisă amestecarea cu lichide foarte fierbinți.

Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii.

Contraindicații: Ivacaftor nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, la pacienți cu unele afecțiuni ereditare rare (de tipul intoleranței la galactoză, deficit total de lactază, sau la aceia care prezintă sindrom de malabsorbție de glucoză sau galactoză).

Administrarea Ivacaftor- tabel 1

| | | | |
|---|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Ivacaftor | <ul style="list-style-type: none"> • Oral | <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 luni • Greutate ≥7 kg si <14kg: 50mg granule x2 /zi • Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg granule x 2/zi • Greutate ≥ 25 kg : 150mg (sub forma de tablete) x 2/zi | <ul style="list-style-type: none"> • Copiii având minim 12 luni si minim 7 kg care prezintă una din următoarele mutații (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. • R117H 5T sau 7T (dar nu si cei cu 9T) – la acei adolescenți cu vârstă postpubertală daca : <p>Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau evidența anomaliei de funcție a CFTR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ca asociere, tripla terapie cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste conform protocol R07AX32 • Nu se recomanda celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică <p>• Monitorizare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funcția hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual. • Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului și ulterior anual la copiii cu vârstă sub 12 ani. • Testul sudorii înaintea începerii tratamentului și la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual. • Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului și ulterior după 6 luni, la copiii cu vârsta între 2 si 6 ani. • Administrarea se face la o masă ce conține grăsimi. • Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriță (5 ml) de alimente – piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la |
|---|--|---|--|

| | | | |
|--|--|--|---|
| | | | <p>temperatura camerei. După amestecare se pot administra în maximum 1 oră.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabletele se înghit întregi, nu se mestecă, nu se pisează. • Dozele se administrează la circa 12 ore interval. • Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii. • Se verifică întotdeauna posibilele interacțiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacțiuni). |
|--|--|--|---|

Atenționări și precauții speciale:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză și ar putea să primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

| | |
|-------------------------------|---|
| Afectare hepatică | <u>Doză</u> |
| Ușoară (Child-Pugh Class A) | <u>Nu necesită ajustarea dozei!</u> |
| Moderată (Child-Pugh Class B) | <ul style="list-style-type: none"> • Greutate ≥ 7 kg și < 14 kg: 50mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥ 14 kg și < 25 kg: 75mg (granule) x1 /zi • Greutate ≥ 25 kg: 150mg (tablete) x1 /zi |

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Interacțiuni medicamentoase

| Medicament | Efect asupra Ivacaftor | Recomandare |
|---|--------------------------------------|--|
| Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (<i>Hypericum perforatum</i>) | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | Nu se asociază |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina | Cresc nivelul plasmatic | Scăderea dozei de Ivacaftor Se administrează de 2 ori pe săptămână 7 kg până la < 14 kg = 50 mg 14 kg până la < 25 kg = 75 mg peste 25 kg = 150 mg |
| Fluconazol | Creste nivelul plasmatic | Reducerea dozei la 1 tb pe zi |

| | | |
|--|---|--|
| Claritromicină | Crește nivelul plasmatic | Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină |
| Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestor medicamente | Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente |
| Corticoizi doze mari | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | |
| Warfarină și derivați | Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestora | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei |
| Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam | Fără efect | fără modificarea dozelor |
| Contraceptive orale | Fără efect | Fără modificarea dozelor |

Notă: studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețeală, deci este necesara prudența în timpul condusului.

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTOR (monoterapie)

La **includerea în Programul de tratament** cu IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența a cel puțin una din mutațiile pentru care este indicat medicamentul
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (**anexa 1**)

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

- **Evaluarea eficienței tratamentului:**
 1. Efectuarea testului sudorii la 6-8 săptămâni de tratament sau
 2. Efectuarea probelor funcționale respiratorii la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l
- **Luna a 3-a de la inițierea tratamentului (anexa 2) plus:**
 1. Spirometria la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l
 2. Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea Ivacaftor.
- **Luna a 6-a și a 12-a din primul an** de la inițierea tratamentului – reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză - **anexa 2**.

Monitorizarea tratamentului cu Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

Nota. Pentru tratamentul de asociere a Ivacaftor cu tripla terapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor a se vedea protocolul R07AX32.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și

vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. Datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);

2. Referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar
pediatru / pneumolog / pneumolog pediatru.

3. Consimțământul informat al părintelui (tutorei legale) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:

DA NU

4. Bilet de externare sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză.

5. Buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutație specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului, semnat și parafat de un medic specialist / primar genetician;

6. Evaluarea inițială – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);

7. Tratament concomitent (care ar impune modificarea dozelor terapeutice).

Anexa 1
Unitatea sanitara

.....

**Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ivacaftor a
pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză**

| | |
|---|--|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Diagnostic genetic- mutația | |
| Testul sudorii (valoare / tip de aparat) | |
| Antecedente personale fiziologice | |
| Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații) | |
| Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Testul sudorii (cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat | |
| Test genetic | |
| TGO | |

| | |
|--|--------------------------|
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Ecografie hepatică | |
| Spirometrie | La pacientul peste 6 ani |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani) | |
| Examen oftalmologic | |

SE RECOMANDĂ:

Ivacaftor – forma farmaceutică..... doza:..... Perioada.....

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2
Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu Ivacaftor

Unitatea Sanitara

.....

Tip evaluare
 [] 6 luni; [] 12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Ivacaftor

| | |
|--|--------------------------|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/tata/tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general -elemente patologice | |
| Date paraclinice | |
| Testul sudorii * (valoare/tip aparat) | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Ecografie hepatică# | |
| Spirometrie | La pacientul peste 6 ani |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani) ** | |
| Examen oftalmologic *** | |

*la 6 luni de la inițiere și ulterior anual

**la 6 luni de la inițiere până la 6 ani

***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:

Continuarea tratamentului cu Ivacaftor – forma farmaceutică.....
doza: perioada.....

Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor

Medic curant :

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 3

**FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ
ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVACAFTOR-monoterapie**

Subsemnatul(a), cu CI/BI
..... pacient /părinte/tutore legal al copilului
..... cu CNP
diagnosticat cu fibroză chistică și cu minim o mutație (*G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N sau S549R sau R117H* - pacient adult care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către privind tratamentul medical al bolii cu Ivacaftor (Kaydeco).

Kalydeco este un medicament care conține substanța activă Ivacaftor. Ivacaftor este disponibil sub formă comprimate filmate de 150 mg, 75 mg și plicuri de 25 mg, 50 mg sau 75 mg Ivacaftor.

Ivacaftor in monoterapie se utilizează în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 luni și adulți care au una din mutațiile descrise anterior și care modifică transportul normal al clorului și respectiv al sodiului la nivelul canalelor specifice (potențiator).

Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Ivacaftor de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

- Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse. Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții căi respiratorii superioare, rinoфарингітă, cefalee, amețeală, odinofagie, congestie nazală, dureri abdominale, diaree, creșterea transaminazelor, erupție cutanată, suprainfecții bacteriene.
- Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor.
- Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului.
- Tratamentul cu Ivacaftor (Kalydeco) nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 luni, dacă pacientul este alergic la Ivacaftor sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.
- Ivacaftor poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Ivacaftor.
- Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

| Medicament | Indicație | Da |
|--|---|----|
| Rifampicina | Tratamentul tuberculozei | |
| Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina | inducerea somnului, prevenirea convulsiilor | |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol, | Tratamentul infecțiilor fungice | |
| Claritromicină Eritromicină | Tratamentul infecțiilor bacteriene | |
| Digoxină | Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace | |
| Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale | |
| Corticoizi doze mari | Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate, | |
| Parafină și derivați | Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac | |

Aceste medicamente influențează eficiența Ivacaftor și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Ivacaftor și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (la 3 luni, 6 luni, la 12 luni și ulterior la 12 luni sau atunci când consideră necesar).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Ivacaftor, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 6-8 săptămâni, apoi la 3, 6, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Ivacaftor.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Ivacaftor.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După inițierea tratamentului, în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din

specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient

Semnătura:

Părinte/ Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant:

Semnătură.”

14. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 284, cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 284, cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM

Infecțiile cu virus respirator sincițial (VRS) reprezintă o cauză importantă de morbiditate în copilărie, fiind principala cauză de spitalizare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, categoria de copii cu risc major de infecții severe fiind a celor cu vârste între 2 și 6 luni. De asemenea, infecțiile cu VRS - bronșiolita, traheobronșita, pneumonia, otita, sinuzita, rinita și crupul - reprezintă o cauză importantă de morbiditate și prin complicațiile pe termen scurt (insuficiență cardiacă, respiratorie, apnee, SIDS) și lung (wheezing recurent, astm bronșic, anomalii ale funcției pulmonare, hiperreactivitate bronșică).

Există câteva categorii de copii cu risc crescut de a prezenta forme severe ale infecțiilor cu VRS, cu incidență crescută a complicațiilor, frecvență și durată prelungită de spitalizare: foștii prematuri (datorită transferului matern redus de *anticorpi și dezvoltării bronhopulmonare insuficiente), copiii cu boală pulmonară cronică (BPC - displazie bronhopulmonară), fibroză chistică, cu anomalii congenitale ale tractului respirator, cei cu anomalii cardiace congenitale semnificative hemodinamic (cu impact asupra funcționalității miocardice și asupra circulației pulmonare) - și cei cu sindroame congenitale sau dobândite de imunodeficiență. Rata mortalității asociate infecțiilor cu VRS poate atinge 10% în cazul grupelor de copii cu risc. De asemenea, virusul respirator sincițial determină frecvent infecții nosocomiale virale în secțiile de neonatologie și pediatrie.

Palivizumab este un produs farmaceutic umanizat de origine murină, obținut prin tehnici de recombinare, care conține anticorpi monoclonali de tip imunoglobulină G1, indicat pentru imunizarea pasivă împotriva VRS pentru prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate VRS la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS.

I. Indicații și criterii de includere

Infecția cu VRS este o infecție sezonieră, cu incidență maximă a îmbolnăvirilor în perioada octombrie-martie iar calendarul de imunizare trebuie să țină cont de această sezonalitate precum și de recomandarea de administrare a primei doze înainte începerii sezonului VRS. Ca atare, administrarea palivizumab trebuie să se facă în perioada septembrie-martie (un număr maxim de 5 administrări la interval de 4 săptămâni/sezon) exceptând situațiile în care este raportată și comunicată de către Ministerul Sănătății, la nivel național, o schimbare de sezonalitate a infecțiilor cu VRS.

Categoriile de copii cu risc crescut pentru infecțiile cu VRS eligibili pentru administrarea de palivizumab:

1. prematuri născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VRS
2. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS și care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni
3. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS cu MCC semnificative hemodinamic:
 - boli cardiace congenitale cu flux sangvin pulmonar crescut care necesită terapie pentru controlul hipertensiunii pulmonare: intervenție chirurgicală, terapie intensivă sau terapie farmacologică
 - boli cardiace congenitale cianogene
 - boli cardiace congenitale cu congestie venoasă pulmonară (valvulopatii aortice sau mitrale, disfuncții ventriculare stângi, cord triatriatum, obstrucții ale venelor pulmonare)
 - boli cardiace cu hipertensiune pulmonară

- boli cardiace congenitale asociate cu patologii pulmonară congenitală
- malformații cardiace complexe cu prognostic vital bun (cu soluție terapeutică farmacologică, chirurgicală sau/și intervențională).

4. copiii cu vârsta sub 1 an la debutul sezonului de infecții cu VRS cu:

- sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită
- boli neuromusculare congenitale
- anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare și/sau inferioare
- fibroză chistică.

I. Contraindicații

- reacție anafilactică confirmată la o doză anterioară de palivizumab
- reacție anafilactică anterioară confirmată la orice componentă a palivizumab: histidină, glicină, manitol (E412), apă pentru preparate injectabile
- reacție anafilactică anterioară confirmată la alt tip de anticorpi monoclonali umanizați.

II. Precauții

- Palivizumab se va administra cu prudență pacienților cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare.
- Afecțiunile febrile ușoare precum infecțiile de tract respirator superior nu sunt, de obicei, motiv de amânare a imunizării cu palivizumab.
- Se recomandă amânarea administrării de palivizumab la copiii cu infecții acute moderate sau severe sau afecțiuni febrile în afara situațiilor în care, după opinia medicului, întreruperea imunizării cu palivizumab presupune un risc mai mare
- Palivizumab poate interfera cu testele imune de diagnostic ale infecției cu VRS precum unele din testele antigenice

III. Administrarea palivizumab

- administrarea de palivizumab se face după informarea corectă a părinților privind rolul acestei imunizări, schema de imunizare, posibilele reacții adverse dar și măsurile de precauție care trebuie respectate în continuare pentru prevenirea infecțiilor cu VRS
- înainte de administrarea palivizumab medicul trebuie să verifice respectarea regulilor privind stocarea și transportul medicamentului (la 2-8°C, fără congelare)
- doza recomandată este de 15 mg/kgc, doza în mg și respectiv ml se calculează astfel:
 - Doza de administrat în mg = Greutatea în kg X 15 mg
 - Doza de administrat în ml = Greutatea în kg X 0,15 (concentrația flacoanelor fiind de 100 mg / ml)
- se administrează maxim 5 astfel de doze la interval de 4 săptămâni (25-30 de zile) pe durata sezonului VRS
- prima doză ar trebui administrată înainte începerii sezonului VRS
- administrarea se face strict intramuscular
- dacă doza totală de administrat depășește 1 ml aceasta trebuie divizată și administrată în 2 injecții
- administrarea palivizumab trebuie efectuată în siguranță, în cabinete medicale unde există posibilitatea tratării de urgență a reacțiilor anafilactice
- în cazul prematurilor eligibili, administrarea se face astfel:
 - **Pentru prematurii născuți în timpul sezonului de infecții VRS (lunile octombrie – martie)** se recomandă administrarea primei doze de palivizumab cu 3-5 zile înainte de externare și în funcție de disponibilitatea medicamentului în spital aceasta permitând obținerea unui titru de anticorpi eficace pentru protecția împotriva infecției cu VRS; În absența administrării primei doze în spital, acesta se va prescrie în ambulator, imediat după externare, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital și se va administra cât mai rapid posibil;

- **Pentru prematurii născuți în afara sezonului de infecții VRS (lunile aprilie – septembrie)** tratamentul se va prescrie în ambulator, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital, iar prima doză, în funcție de luna nasterii copilului, se va administra fie înainte de începerea sezonului VRS (luna septembrie) fie la debutul sezonului VRS (luna octombrie)
- pentru a reduce riscul de re-internare în cazul copiilor eligibili pentru imunizarea cu palivizumab și care sunt spitalizați pentru infecții cu VRS se recomandă continuarea administrării la interval de 4 săptămâni a dozelor de palivizumab pe durata sezonului VRS, dar fără a depăși numărul maxim de 5 administrări/sezon

În cazul copiilor cu malformații caradice care suferă intervenții chirurgicale cardio-vasculare sau by-pass cardiac se recomandă ca o doză de palivizumab de 15 mg/kg să fie administrată post operator, imediat după ce copiii sunt stabiliți, pentru a asigura concentrații plasmatice adecvate de palivizumab; pe parcursul perioadei rămase din sezonul VRS dozele ulterioare trebuie administrate la interval de 4 săptămâni copiilor care continuă să aibă un risc crescut de infecții cu VSR conform punctului 3 din cap. I, dar fără a depăși numărul maxim de 5 administrări/sezon.

IV. Monitorizare

- Tratamentul cu palivizumab nu necesită monitorizare prin investigații de laborator.
- În caz de supradozaj se recomandă monitorizarea pacientului pentru observarea oricăror semne sau simptome ale unor reacții sau efecte adverse și instituirea imediată a tratamentului simptomatic adecvat.

V. Reacții adverse

Orice reacție adversă sesizată la administrarea de palivizumab trebuie raportată conform legislației în vigoare.

Reacțiile adverse apar în circa 10% din cazuri, cu circa 1% mai mult față de loturile control cu placebo din studii; cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt febra, durerea la locul injecției și erupții cutanate. Au fost însă raportate și reacții alergice precum și reacții de tip anafilactic. Au mai fost raportate, rar, și creșteri tranzitorii ale AST, ALT, teste funcționale hepatice anormale, leucopenie, wheezing, rinită, diaree, vărsături, agitație, somnolență, eczemă.

VI. Prescriptori

- a) Recomandarea imunoprofilaxiei cu palivizumab se face de către medicii din specialitățile neonatologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, pneumologie pediatrică, chirurgie cardio-vasculară pediatrică, boli infecțioase pediatrie, neurologie pediatrică, în funcție de patologia asociată (conform pct 1-4 de la cap I)
- b) Tratamentul se inițiază, prin emiterea primei prescripții medicale:
 - b.1) la externarea din spital, de către medicul de specialitate din secția care externează pacientul, în baza recomandării prevăzută la pct.a) și menționată în foaia de observație
Sau
 - b.2) în ambulator, de medicii din specialitățile menționate la pct. a) , urmare a consultației proprii sau a scrisorii medicale emisă la externarea pacientului din spital, în care este specificată în clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,
Sau
 - b.3) de către medicul de familie în baza scrisorii medicale emisă la externarea pacientului din spital, în care se este specificată în clar recomandarea de imunoprofilaxie cu Palivizumab,
- c) Tratamentul se continuă în ambulator, pe durata sezonului VRS, dar nu mai mult de 5 administrări/sezon de către medicii din specialitățile menționate la pct.a) sau de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

15. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFITORUM+IVACAFITORUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFITORUM+IVACAFITORUM

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 6 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutația F508 prin test genetic
- Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)
- Vârsta de 6 ani și peste
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții, respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 6 ani
- Pacienții cu fibroză chistică și genotip heterozigot F508
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză (pentru componenta de ivacaftor)

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- 1. Efecte adverse respiratorii severe (bronhospasm, dispnee, scăderea marcată a FEV1 față de valoarea inițială)**
- 2. Pacient necompliant la evaluările periodice**
- 3. Renunțarea la tratament din partea pacientului**
- 4. Întreruperea din cauza reacțiilor adverse (altele decât cele respiratorii)**
- 5. Creșteri semnificative ale transaminazelor** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Lumacaftor/ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea și tratamentul fibrozei chistice și doar la pacienții cu genotip homozigot DF508. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența acestui genotip.

| Vârsta | Doza | Doza zilnică totală |
|-------------------|--|--|
| Între 6 și 11 ani | 2 comprimate de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore | lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 500 mg |
| 12 ani și peste | 2 comprimate de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore | lumacaftor 800 mg/ ivacaftor 500 mg |

Administrare:

Medicația trebuie administrată sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau o gustare la care se asociază enzime pancreatice.

Comprimate: Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Nu se administrează cu suc de grepfruit sau de portocale roșii, ceai de sunătoare.

Atenționări și precauții speciale:

Dacă pacientul uită să ia o doză, o poate primi în interval de 6 ore de la momentul uzual în care primea respectiva doză și ar putea să primească doza următoare conform orei prescrise anterior. Dacă pacientul pierde o doză în interval mai mare de 6 ore va primi doar doza următoare.

Dozele de Lumacaftor/Ivacaftor pot fi modificate în cazul asocierii cu medicamente inhibitoare CYP3A și la pacienții cu afectare hepatică sau renală semnificativă.

În eventualitatea unei creșteri semnificative a transaminazelor (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN), administrarea dozelor trebuie întreruptă și trebuie să se urmărească atent rezultatele analizelor de laborator până la rezolvarea anomaliilor. După rezolvarea creșterilor transaminazelor, trebuie să fie evaluat raportul risc/beneficiu al reluării tratamentului.

Tabel 1. Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu afectare hepatică

| Afectare hepatică | Ajustare doză | Doza zilnică totală |
|---|--|--|
| Afectare ușoară (Child-Pugh Class A) | <u>Nu necesită ajustarea dozei!</u> | <i><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u></i> 400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor <i><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u></i> 800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor |
| Afectare moderată (Child-Pugh Class B) | <i><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u></i> 2 comprimate de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) <i><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u></i> 2 comprimate de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) | <i><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u></i> 300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor <i><u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u></i> 600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor |
| Afectare hepatică severă (Child-Pugh clasa C) | <i><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u></i> 1 comprimat de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă | <i><u>Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani</u></i> 200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă |

| | | |
|--|--|---|
| | <u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste</u> 1 comprimat de 200 mg/125 mg dimineța + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă | <u>Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste 400 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă</u> |
|--|--|---|

Administrarea nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, decât dacă se anticipează că beneficiile vor depăși riscurile.

Reacții adverse respiratorii

Reacțiile adverse respiratorii (disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul și respirația anormală) au fost mai frecvente în timpul inițierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienții cu afectare respiratorie severă. Experiența clinică la pacienții cu FEV1 < 40 % este limitată și se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienți în timpul inițierii terapiei. Nu există experiență privind inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară și, ca atare, inițierea tratamentului la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară, la acel moment, nu este recomandabilă.

Efect asupra tensiunii arteriale

S-a observat creșterea tensiunii arteriale la unii pacienți tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toți pacienții, pe durata tratamentului.

Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance creatinină < 30 mL/min) sau cu boală renală în stadiul terminal.

Tabel 2. Interacțiuni medicamentoase

| Medicament | Efect asupra LUM/IVA și respectiv a medicamentului | Recomandare |
|--|--|---|
| montelukast | ↔ LUM, IVA ↓ montelukast | Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast, monitorizarea clinică la administrarea concomitentă lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea montelukast. |
| fexofenadină | ↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ fexofenadină | Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină. |
| eritromicină | ↔ LUM ↑ IVA ↓ eritromicină | Alternativă la eritromicină = azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea eritromicinei |
| claritromicină, telitromicină | ↔ LUM ↑ IVA telitromicină ↓ claritromicină ↓ | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor. Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu LUM/IVA este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antibiotice. Alternativă = azitromicină. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antibiotice |
| carbamazepină, fenobarbital, fenitoină | ↔ LUM ↓ IVA ↓ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină | Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată. |
| itraconazol, ketoconazol, | ↔ LUM ↑ IVA | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienții la care se administrează în momentul respectiv LUM/IVA. |

| | | |
|---|--|--|
| posaconazol, voriconazol | ↓ itraconazol, ketoconazol ↓ posaconazol | Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice. Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea eventualelor infecții fungice invazive. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antifungice |
| fluconazol | ↔ LUM ↑ IVA ↓ fluconazol | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când se administrează concomitent cu fluconazol. Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea fluconazol |
| ibuprofen | ↔ LUM, IVA ↓ ibuprofen | Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficiența ibuprofen |
| rifabutină, rifampicină, rifapentină | ↔ LUM ↓ IVA ↓ rifabutină ↔ rifampicină, rifapentină | Utilizarea concomitentă nu este recomandată. Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea LUM/IVA. Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea rifabutinei. |
| midazolam, triazolam | ↔ LUM, IVA ↓ midazolam, triazolam | Utilizarea concomitentă LUM/IVA nu este recomandată, reduce eficacitatea acestora |
| Contraceptive hormonale: etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni | ↓ etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni | Contraceptivele hormonale nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu LUM/IVA, deoarece le poate reduce eficacitatea. |
| ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizate după transplantul de organe) | ↔ LUM, IVA ↓ ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus | Utilizarea concomitentă nu este recomandată. LUM/IVA reduce eficacitatea acestora. Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu transplant de organe nu a fost studiată |
| Inhibitori ai pompei de protoni: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol | ↔ LUM, IVA ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol | Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei de protoni pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora. |
| Remedii din plante: sunătoare (Hypericum perforatum) | ↔ LUM ↓ IVA | Utilizarea concomitentă nu este recomandată. |
| digoxină | ↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ digoxină | Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și doza trebuie stabilită treptat pentru a obține efectul clinic dorit. |
| dabigatran | ↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ dabigatran | Monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente, poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran |
| Warfarină și derivați | ↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ warfarină | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului warfarinei |
| Antidepresive: citalopram, escitalopram, sertralină | ↔ LUM, IVA ↓ citalopram, escitalopram, sertralină | Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora. |
| bupropionă | ↔ LUM, IVA ↓ bupropionă | Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia. |

| | | |
|--|--|--|
| Corticosteroizi sistemici: metilprednisolon, prednison | ↔ LUM, IVA ↓ metilprednisolon, prednison | Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora. |
| Blocante ale receptorilor H2: ranitidină | ↔ LUM, IVA ↑ sau ↓ ranitidină | Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obține efectul clinic dorit. |
| Hipoglicemizante orale: repaglinidă | ↔ LUM, IVA ↓ repaglinidă | Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia. |

Notă: ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

Notă : studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cât privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețeală, deci este necesară prudență în timpul condusului la acești pacienți.

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU LUMACAFITOR/ IVACAFITOR

La **includerea în tratamentul** cu LUMACAFITOR/IVACAFITOR se documentează în dosarul pacientului:

- Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența genotipului homozigot DF508
- Evaluarea clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (**anexa 1**)
- Consimțământul informat al pacientului (reprezentant legal) (**anexa 4**)

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:

- Evaluarea la inițierea tratamentului (**anexa 1**)
- Monitorizarea inițierii tratamentului (**anexa 2**)
- Evaluarea la fiecare 3 luni de la inițierea tratamentului în primul an și apoi anual (**anexa 3**)

Monitorizarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare- (anexa 3).

Monitorizarea pacientului în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de 28 zile de tratament (menționăm că deoarece cutia asigură tratamentul pentru 28 de zile, rețeta va fi eliberată separat de celelalte medicamente cuprinse în Programul curativ 6.4 Mucoviscidoză care sunt recomandate pe o durată diferită de timp).

Este recomandat ca medicii care inițiază tratamentul să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți.

După inițierea tratamentului, continuarea prescrierii acestuia se poate face de către medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale emisă de medicul care inițiază tratamentul.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul

(care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate)
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorei legal), al copilului, sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4)
3. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză
4. **Buletin de testare genetică** care să ateste genotip homozigot F508
5. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1**)
6. **Monitorizarea inițierii tratamentului** (**anexa 2**)
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

Anexa 1
Unitatea Sanitară

.....

Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor

| | |
|--|--|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/ LL/ AAAA | |
| Data evaluării ZZ/ LL/ AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Diagnostic genetic | |
| Testul sudorii (valoare / tip de aparat) - opțional | |
| Antecedente personale fiziologice | |
| Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații) | |
| Date clinice: Greutate, talie, examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Test genetic | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |

| | |
|--------------------------------|--|
| Ecografie hepatică | |
| Spirometrie | |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Tensiune arterială | |
| Examen oftalmologic | |
| Test de sarcină (daca e cazul) | |

SE RECOMANDĂ:

Lumacaftor/Ivacaftor – doza:.....

Perioada.....

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2
Unitatea sanitară

.....

Fișa de monitorizarea a inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor

| EVALUARE ÎNȚĂLĂ | | |
|---|--------|------------|
| Workup | Bifați | Observații |
| TGO, TGP, bilirubină | | |
| Examen oftalmologic | | |
| TRATAMENT | | |
| ZIUA 1 (ÎNȚIERE) | | |
| Spirometrie | | |
| Evaluare clinică | | |
| Salbutamol (nebulizare) cu 15 min anterior administrării | | |
| Fizioterapie (dacă este necesară) | | |
| Administrare LUM/IVA 1 tb (200mg/125 mg)* * jumătate din doza recomandată | | |
| Jumătate de oră - observare (puls, frecvență respiratorie, saturație oxigen, tensiune arterială) | | |
| Spirometrie la 4 ore de la administrare Administrare salbutamol * în prezența declinului semnificativ a FEV1 și evaluarea reversibilității- la decizia medicului curant * 5 mg în nebulizare la vârstă peste 12 ani și 2,5 mg între 6 și 11 ani | | |
| Recomandări ulterioare: <ul style="list-style-type: none"> • Continuă tratamentul cu 1 tb x2/zi 7 zile • Oprire tratament până în ziua 2 pentru a repeta spirometria și reevaluare | | |
| Programare pentru spirometrie la 3 luni | | |
| ZIUA 2 (dacă este necesară) | | |
| Spirometrie | Bifați | Comentarii |
| Istoricul manifestărilor respiratorii în ultimele 24 ore | | |
| Decizia clinică de a continua tratamentul cu LUM/IVA | | |
| ZIUA 7 | | |
| Telefon pentru a verifica dacă pacientul a prezentat reacții adverse | | |
| Creșteți doza la 2 tb x2/zi (doza recomandată) dacă tratamentul este bine tolerat | | |
| ZIUA 14 | | |
| Telefon pentru a verifica dacă pacientul a prezentat reacții adverse | | |
| Continuați cu doza recomandată (întregă) dacă este bine tolerată | | |

Anexa 3**Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor
Unitatea sanitară**

.....

Tip evaluare

[] 3 luni; [] 6 luni; [] 9 luni; [] 12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:.....

| | |
|---|--|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/ LL/ AAAA | |
| Data evaluării ZZ/ LL/ AAAA | |
| Adresă | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mamă/tată/tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Date clinice: Greutate, Talie, Examen clinic general -elemente patologice | |
| Date paraclinice | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Ecografie hepatică# | |
| Spirometrie | |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Examen oftalmologic * | |

*la 12 luni

la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:

Continuarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor

- forma farmaceutică.....
- doza: perioada.....

Întreruperea tratamentului cu Lumicaftor/Ivacaftor

Motivele care au dus la întreruperea tratamentului :

Medic curant :

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 4

**FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÎNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ
ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU LUMACAFITOR/ IVACAFITOR**

Subsemnatul(a), cu CI/BI
pacient/părinte/tutore legal al copilului
cu CNP diagnosticat cu fibroză chistică, homozigot F508del (pacient
adult/copil care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către
..... privind tratamentul medical al bolii
cu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).

Orkambi este un medicament care conține următoarele substanțe active: lumacaftor și ivacaftor. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 6 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții de căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creșterea producției de spută, dureri abdominale, diaree, greață, suprainfecții bacteriene.

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, odinofagie, congestie sinusală, hiperemie faringiană, bronhospasm, flatulență, vărsături, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, formațiuni la nivelul sânilor, menstruație neregulată, dismenoree, metroragie.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hipertensiune arterială, hepatită colestatică, encefalopatie hepatică, congestie auriculară, menoragie, amenoree, polimenoree, oligomenoree, durere sau inflamație la nivel mamelonar.

Tratamentul cu Orkambi nu este indicat la copii cu vârsta sub 6 ani, sau dacă pacientul este alergic la Orkambi, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.

Orkambi poate afecta modul de acțiune al altor medicamente!

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în cazul că sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Orkambi.

Spuneți medicului dacă primiți dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

| Medicament | Indicație | Da |
|--|--|----|
| Rifampicină | tratamentul tuberculozei | |
| Fenobarbital, Carbamazepină, Fenitoină | inducerea somnului, prevenirea convulsiilor | |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol | tratamentul infecțiilor fungice | |

| | | |
|--|--|--|
| Voriconazol, | | |
| Clarithromicină Eritromicină | tratamentul infecțiilor bacteriene | |
| Digoxină | tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace | |
| Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti-tumorale | |
| Corticoizi doze mari | tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate | |
| Warfarină și derivați | profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac | |

Aceste medicamente influențează eficiența Orkambi și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Orkambi și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică conform recomandarilor de monitorizare la 3, 6, 9 și 12 luni sau de câte ori consideră necesar în funcție de evoluția pacientului.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Orkambi, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual, în unitatea sanitară unde a fost inițiat tratamentul și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și mi-a fost explicat de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, obligații care mi-au fost comunicate de către medicul curant, acesta are dreptul de a mă exclude (sau a exclude copilul meu) din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau riscurile prin efecte adverse depășesc beneficiile, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Orkambi.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Orkambi.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de către medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

După inițierea tratamentului, în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient:

Semnătura:

Părinte/ Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant:

Semnătură:

Data:”

16. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 299, cod (A05AA04): DCI ACID OBETICHOLICUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 299, cod (A05AA04): DCI ACID OBETICHOLICUM

I. Indicație (face obiectul unui contract cost-volum)

Acidul obeticolic (Ocaliva) este indicat pentru tratamentul colangitei biliare primitive (cunoscută și sub denumirea de ciroză biliară primitivă (CBP) în combinație cu acidul ursodeoxicolic (UDCA) la adulți cu răspuns inadecvat la UDCA sau ca monoterapie la adulți care nu pot tolera UDCA.

II. Criterii de includere

Pacienți adulți cu colangită biliară primitivă (ciroză biliară primitivă) cu răspuns inadecvat la UDCA sau care nu tolerează UDCA (conform definițiilor de mai jos).

Diagnosticul CBP stabilit pe existența a cel puțin 2 din 3 criterii:

1. Creșterea cronică și persistentă (>6luni) a fosfatazei alcaline (ALP) la pacienți cu examinare ecografică normală a căilor biliare
2. AMA pozitiv la imunofluorescență cu un titru >1/40 sau AMA-M2 pozitiv sau ANA specifici CBP (gp-210, sp-100) pozitivi
3. Histologie hepatică ce decelează colangita obstructivă nonsupurativă și distugerea căilor biliare interlobulare

Definiția răspunsului inadecvat la UDCA:

- Pacientul a primit UDCA în doză 13-15mg/kg/zi timp de 12 luni în doză constantă și stabilă și prezintă una din următoarele caracteristici:
 - ALP > 1,5 * valoarea normală
 - Bilirubina totală > valoarea normală

Definiția intoleranței la UDCA: existența reacțiilor adverse ce nu permit continuarea UDCA - de exemplu diaree incoercibilă sau neexplicată; prurit sever

III. Criterii de excludere/contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
2. Obstrucție biliară documentată imagistic
3. Ciroza decompensată (Scor Child-Pugh B sau C) sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de inițierea tratamentului.

IV. Evaluarea preterapeutică

Înainte de inițierea tratamentului cu acid obeticolic, trebuie evaluat și cunoscut stadiul bolii hepatice.

În acest sens pacienții trebuie să efectueze:

1. Teste de evaluare a fibrozei hepatice (una din metodele):
 - Punctie biopsie hepatică
 - Elastografie hepatică (evaluată prin orice tip de elastografie: tranzitorie, pSWE, 2D-SWE)
2. Ecografie abdominală (pentru diagnosticul diferențial colestată intra vs extrahepatică)
3. Testarea serologică
 - AMA sau ANA specific CBP (marginii perinucleare, puncta nucleare, centromere) (prin imunofluorescență >1/40)
 - AMA-M2 pozitiv prin testare ELISA
 - Ac anti gp210 sau anti-sp100 sau anti-centromer pozitivi prin teste ELISA
4. Determinarea serică a IgM, fosfatazei alcaline, GGT, AST, ALT, bilirubina totală și directă, albumina, INR, creatinina, hemograma, calculul scorului Child-Pugh în cazul diagnosticului de ciroză hepatică
5. Colangio-IRM pentru a exclude colangita sclerozantă primitivă sau alte cauze de colestată

Medicul prescriptor trebuie să evalueze și eventuala co-existență unor afecțiuni hepatice asociate care ar putea influența răspunsul terapeutic - overlap cu hepatita autoimună sau colangita sclerozantă primitivă, infecții virale B/C, boala Wilson, hemocromatoză, boala alcoolică hepatică, deficit de alpha 1 antitripsina.

Tratamentul cu acid obeticolic nu trebuie inițiat dacă pacientul are ciroză decompensată sau un eveniment de decompensare în antecedente înainte de începerea tratamentului.

V. Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială de acid obeticolic este de 5 mg o dată pe zi pentru primele 6 luni. După primele 6 luni, la pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) și/sau bilirubinei totale și care tolerează acidul obeticolic se efectuează creșterea la o doză maximă de 10 mg o dată pe zi. Nu este necesară nicio ajustare a dozei concomitente de UDCA la pacienții cărora li se administrează acid obeticolic.

Gestionarea și ajustarea dozei în caz de prurit sever

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acidul biliar sau de antihistaminice. Pentru pacienți care prezintă intoleranță severă din cauza pruritului, se vor lua în considerare una sau mai multe dintre următoarele:

Doza de acid obeticolic poate fi redusă la:

- 5 mg o dată la două zile, pentru pacienți care nu tolerează 5 mg o dată pe zi
- 5 mg o dată pe zi, pentru pacienți care nu tolerează 10 mg o dată pe zi
- Doza de acid obeticolic poate fi întreruptă temporar timp de până la 2 săptămâni, urmată de reluarea cu doză redusă.
- Doza poate fi crescută la 10 mg o dată pe zi, cum este tolerată, pentru a obține răspunsul optim.

Co-administrarea de rășini care leagă acizii biliari

Pentru pacienții care iau rășini care leagă acizii biliari (de exemplu colestiramina), se va administra acid obeticolic cu cel puțin 4 până la 6 ore înainte de sau de la 4 până la 6 ore după luarea unei rășini care leagă acidul biliar sau la un interval cât mai mare posibil

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse hepatotoxice

S-au observat creșteri de alanin aminotransferază (ALT) și aspartat aminotransferază (AST) la pacienții care iau acid obeticolic. S-au observat, de asemenea, semne clinice și simptome de decompensare hepatică. Aceste evenimente s-au produs chiar și în prima lună de tratament. Reacțiile adverse hepatotoxice au fost observate în principal la doze mai mari decât doza maximă recomandată de 10 mg o dată pe zi. După punerea pe piață, au fost raportate cazuri de insuficiență hepatică gravă și deces în cazul unei frecvențe mai mari de administrare a acidului obeticolic decât cea recomandată în cazul pacienților cu scădere moderată sau severă a funcției hepatice.

După inițierea tratamentului, toți pacienții trebuie monitorizați pentru a depista progresia CBP, prin teste de laborator și clinice **și se oprește definitiv tratamentul cu acid obeticolic la pacienții care prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C.**

Pruritul

Cel mai frecvent și relevant clinic efect advers asociat cu administrarea OCA este pruritul, a cărui frecvență și severitate depinde de doza de OCA.

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acizii biliare (colestiramina) sau de antihistaminice, reducerea dozelor, reducerea frecvenței dozelor și/sau întreruperea temporară a

dozelor cu reluarea dozei de 5mg si ulterior cresterea la 10mg sugerand ca apare acomodarea pruritului cu titrarea progresiva a dozei.

VI. Perioada de administrare și monitorizarea tratamentului

Tratament cronic.

Tratamentul necesită monitorizare atentă pentru ajustarea dozelor - la 3 luni pacientii cu ciroza hepatica clasa Child Pugh A, la 6 luni pacientii cu F0-F3 si apoi anual.

Pacienții cu risc crescut de decompensare hepatică, inclusiv cei cu rezultate ale testelor de laborator care evidențiază agravarea funcției hepatice și/sau progresia la ciroză sau cei cu ciroza hepatica clasa Child Pugh B/C trebuie monitorizați mai atent la o luna de la initierea terapiei cu OCA timp de 3 luni, apoi la fiecare 3 luni.

VII. Întreruperea tratamentului

Se oprește tratamentul la pacienții cu CBP și cu ciroza decompensată cărora li se administrează în prezent acid obeticolic.

Se oprește definitiv tratamentul la pacienții care, după inițierea tratamentului, prezintă decompensare hepatică sau progresia la ciroză Child B sau C .

VII. Prescriptori

1. Inițierea se face de către medicii din specialitățile gastroenterologie.
2. Continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitățile gastroenterologie si medicina interna.”

17. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 300, cod (A10AE56): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

” Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 300, cod (A10AE56): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM

I. Indicație terapeutică:

Combi-nația Insulinum Degludec + Liraglutidum este indicată la adulți, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

II. Criterii de includere în tratamentul specific

- în asociere cu metformină cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pioglitazone sau sulfonilureice, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, necontrolați sub terapia anterioară pentru a îmbunătăți controlul glicemic.
- pacienți cărora li s-a administrat insulină bazală și agonist de receptor de GLP1 sub formă de injecții separate sau în combinație fixă.

III. Tratament

Combi-nații Insulinum Degludec + Liraglutidum se administrează o dată pe zi prin injecție subcutanată, în trepte de doză. O treaptă de doză conține insulină degludec 1 unitate și liraglutid 0,036 mg. Stiloul injector (pen) preumplut poate administra între 1 și 50 de trepte de doză, în pași de o treaptă de doză. Doza maximă zilnică este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unități și liraglutid 1,8 mg).

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de liraglutida este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină degludec. Se administrează subcutanat, respectând același moment al zilei.

a) Doza inițială

La pacienții aflați pe terapie antidiabetică orală (Metformin, Pioglitazona, Sulfonilureice, Inhibitori de SGLT2) se inițiază și se titraza ținând cont de valoarea glicemiei bazale. Doza zilnică recomandată pentru inițierea tratamentului este de 10 unități (10 trepte de doză) urmată de ajustări individuale ale dozei.

- Se va titra doza de insulină degludec pentru atingerea obiectivelor glicemice.
- Se va avea în vedere riscul de hipoglicemie la cei tratați cu sulfonilureice. Se va întrerupe tratamentul cu inhibitori de DPP4 și analog de GLP1 atunci când se inițiază tratamentul cu Combi-nația Insulina Degludec + Liraglutidum

Doza maximă zilnică de Xultophy este de 50 de trepte de doză (insulină degludec 50 unități și liraglutid 1,8 mg). Contorul de dozare de pe stiloul injector (pen) indică numărul de trepte de doză.

b) La pacienții aflați pe terapie cu insulină

Tratamentul cu insulină bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul decât metformina și inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de Combi-nația

Insulinum Degludec + Liraglutidum.

- Tratamentul cu o altă insulină trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum. La transferul de la orice alt tratament cu insulină care include o insulină bazală, doza inițială de Combinații Insulinum Degludec+Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg)
- Doza inițială de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și pe recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru liraglutide de 0,6 mg.

c) La pacienții aflați pe terapie cu alte antidiabetice non-insulinice

- Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum se poate asocia la tratamentul antidiabetic oral existent. Dacă se asociază Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare scăderea dozei de sulfoniluree
- Tratamentul cu agoniști de receptor GLP-1 trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum. În cazul schimbării de la agoniști de receptor GLP-1, doza inițială de Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg). În cazul schimbării de la un agonist de receptor GLP-1 cu durată lungă de acțiune (de exemplu o doză pe săptămână), acțiunea prelungită trebuie luată în considerare. Tratamentul cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie inițiat atunci când următoarea doză de agonist de receptor GLP-1 ar fi trebuit să fie administrată.

IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum poate fi utilizată la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Experiența terapeutică cu Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

Insuficiență renală

Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum nu este recomandată la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea liraglutidei. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, care utilizează Combinații Insulinum Degludec + Liraglutidum pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum. Nu se recomandă folosirea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh >9).

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost efectuate studii cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea Combinației Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinația

Insulinum Degludec + Liraglutidum.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătățirea sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurrente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinație Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie stabilită în mod individual, pe bazarăspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea la această grupă de pacienți.

Medicamente administrate concomitent

Întârzierea golirii gastrice, determinată de liraglutida, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă.

Deshidratare

Pacienții tratați cu Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

Reacții la nivelul locului de injectare

Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv Combinația Insulinum Degludec + Liraglutidum, au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării. Este necesară evaluarea pentru decizia de schimbare a terapiei

Pacientii cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei

VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale 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, la inițierea tratamentului, și ulterior periodic.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu Combinației Insulinum Degludec + Liraglutidum va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență în diabet conform prevederilor legale în vigoare.”

18. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM

5. INDICAȚII TERAPEUTICE

IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 75 mg sau 150 mg comprimate la pacienți cu vârsta de 6 ani și peste cu fibroză chistică care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR.

6. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutația mai sus menționată
- Vârsta de 6 ani și peste
- Test genetic care să confirme prezența mutației
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

7. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 6 ani
- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă mutația menționată anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză(componenta ivacaftor)

8. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- *Pacient necompliant la evaluările periodice*
- *Renunțarea la tratament din partea pacientului*
- *Întreruperea din cauza reacțiilor adverse*
- *Absența eficienței*

Se consideră că tratamentul **este eficient** dacă se constată :

- Scăderea valorii obținute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puțin 20 % din valoarea inițială sau
- creșterea FEV₁ cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni
- Reducerea cu 20% a exacerbărilor pulmonare
- Îmbunătățirea BMI

- **Creșteri semnificative ale transaminazelor** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

9. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

Forma de prezentare

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

IVA/TEZ/ELX se poate iniția doar de către medicii prescriptori. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutației indicate în criteriile de includere.

Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor

| Varsta | Doza de dimineata | Doza de seara |
|--------------------------------|---|---|
| 6 ani și < 12 ani cu G < 30 kg | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 75 mg |
| 6 ani și < 12 ani cu G ≥ 30 kg | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg |
| ≥12 ani | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg |

Administrare:

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide

Doză omisă

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

- doza de dimineață omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.
- doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

Doza de dimineață și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.

IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii .

Contraindicații: IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Atenționări și precauții speciale:

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 .

| Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A | | | | |
|---|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Inhibitori moderați ai CYP3A | | | | |
| | Ziua 1 | Ziua 2 | Ziua 3 | Ziua 4* |
| Doza de dimineață | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Un comprimat de IVA | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Un comprimat de IVA |
| Doza de seară ^ | Nici o doză | | | |
| * Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA în zile alternative. ^ Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată. | | | | |
| Inhibitori puternici ai CYP3A | | | | |
| | Ziua 1 | Ziua2 | Ziua3 | Ziua 4# |
| Doza de dimineață | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Nici o doză | Nici o doză | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX |
| Doza de seară^ | Nici o doză | | | |
| # Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile. ^ Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată. | | | | |

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kafrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kafrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

| | Ușoară (Child-Pugh clasa A) | Moderată (Child-Pugh clasa B)* | Severă (Child-Pugh clasa C) |
|-----------|---|--|-----------------------------|
| Dimineața | Nicio ajustare a dozei (două comprimate de IVA/TEZ/ELX) | Nu se recomandă administrarea* Dacă este utilizat: alternați în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA/TEZ/ELX | Nu trebuie utilizat |
| Seara | Nicio ajustare a dozei (un comprimat de IVA) | Niciun comprimat de IVA | Nu trebuie utilizat |

| |
|--|
| * La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. |
|--|

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Pacienți după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată.

Tabel 4. Interacțiuni medicamentoase

| Medicament | Efect asupra IVA/TEZ/ELX | Recomandare |
|---|---|--|
| Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (<i>Hypericum perforatum</i>) | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | Nu se asociază |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Claritromicină | Cresc nivelul plasmatic | Inhibitori puternici ai CYP3A- vezi recomandări tabel 2 |
| Fluconazol, eritromicină | Creste nivelul plasmatic | Inhibitori moderati ai CYP3A-vezi recomandări tabel 2 |
| Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | crește nivelul plasmatic al acestor medicamente | Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente |
| Warfarină și derivați | crește nivelul plasmatic al acestora | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei |
| Contraceptive orale | Fără efect | Fără modificarea dozelor |

Notă : studiile despre interacțiunile medicamentoase s-au efectuat doar la pacienții adulți.

Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. In ceea ce privește alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. obținute din sarcini).

Poate produce amețeală, deci este necesara prudența în timpul condusului.

Tabelul 5. Reacții adverse

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Reacții adverse | Frecvență |
|---|--|---------------------|
| Infecții și infestări | Infecție a tractului respirator superior*, rinofaringită | foarte frecvente |
| | Rinită*, gripă* | frecvente |
| Tulburări metabolice și de nutriție | Hipoglicemie* | frecvente |
| Tulburări ale sistemului nervos | Cefalee*, amețeală* | foarte frecvente |
| Tulburări acustice și vestibulare | Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară | frecvente |
| | Congestie auriculară | mai puțin frecvente |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | Durere orofaringiană, congestie nazală* | foarte frecvente |
| | Rinoree*, congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală* | frecvente |

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Reacții adverse | Frecvență |
|---|---|--------------------------|
| | Respirație șuierătoare* | mai puțin frecvente |
| Tulburări gastro-intestinale | Diaree*, durere abdominală* | foarte frecvente |
| | Greață, durere abdominală în cadranul superior*, flatulență* | frecvente |
| Tulburări hepatobiliare | Creșteri ale valorilor transaminazelor | foarte frecvente |
| | Alanin aminotransferază crescută*, aspartat aminotransferază crescută* | frecvente |
| | Leziune hepatică‡ | cu frecvență necunoscută |
| | Creșteri ale bilirubinei totale‡ | cu frecvență necunoscută |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | Erupție cutanată tranzitorie* | foarte frecvente |
| | Acnee*, prurit* | frecvente |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului | Formațiune mamară | frecvente |
| | Inflamația sânului, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară | mai puțin frecvente |
| Investigații diagnostice | Prezența de bacterii în spută | foarte frecvente |
| | Creatinfosfokinază sanguină crescută* | frecvente |
| | Tensiune arterială crescută* | mai puțin frecvente |

*Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.
‡Raportare de leziune hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistentă. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

6. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM

La includerea în Programul de tratament cu IVA/TEZ/ELX se va completa Fișa de evaluare clinică inițială (anexa 1) la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului (test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu IVA/TEZ/ELX:

- **Inițierea tratamentului (anexa 1)**
- **Luna a 1/3/6/9/ a de la inițierea tratamentului (anexa 2) ,** datele fiind completate conform planului de monitorizare
- **Luna a 12 -1 și ulterior anual (anexa 3)**
- Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea IVA/TEZ/ELX, precum și prezența efectelor adverse, se vor efectua la fiecare vizită de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu IVA/TEZ/ELX va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală și de complicațiile bolii de fond.

7. PRESCRIPTORI

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 28 zile de tratament. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și după confirmarea diagnosticului. Se menționează perioada pentru care va fi prescris tratamentul (care nu va fi mai mare de 6 luni în primul an de tratament și 12 luni ulterior, cu reevaluare în vederea continuării).

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorele legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4 a prezentului protocol);
3. **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:
DA NU
4. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză și indicația de tratament.
5. **Buletin de testare genetică** care să ateste mutația specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului
6. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice

Anexa 1

Unitatea sanitară

.....

**Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu IVA/TEZ/ELX a
pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză**

| | |
|---|--|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Diagnostic genetic- mutații | |
| Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații), declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare în ultimii 2 ani | |
| Date clinice Greutate, Lungime, IMC, TA, examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Testul sudorii valoare/tip aparat | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| hemogramă | |
| CK | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Examen spută | |
| Ecografie hepatică | |
| Spirometrie /data | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Examen oftalmologic * | |

*la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

SE RECOMANDĂ:

IVA/TEZ/ELX (KAFTRIO)

Doza:.....

Perioada.....

+ IVACAFTOR

Doza:

Perioada:

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2**Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX**

Unitatea sanitară

.....

Tip evaluare

[] 1 luni; [] 3 luni; [] 6 luni; [] 9 luni;

| | |
|---|--|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații, declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare – număr, interval între 2 evenimente, număr spitalizări | |
| Date clinice Greutate, Lungime, IMC, TA, examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | |
| Testul sudorii * (valoare/tip aparat) | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Examen spută | |
| Ecografie hepatică# | |
| Spirometrie ^a | |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Elastaza în materii fecale ** | |
| Examen oftalmologic *** | |
| Evenimente adverse, efecte secundare , intrerupere tratament – motiv, perioadă | |

^aDaca FEV1 < 40 % - test mers 6 minute la 6 luni și la 12 luni

* anual

**la 12 luni de la inițiere și ulterior anual

***la inițiere și apoi anual la pacientul cu vârstă mai mică de 18 ani

la 3 luni la pacientul care are afectare hepatică , la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual

SE RECOMANDĂ: Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX + Ivacaftor**

doza:

perioada.....

 Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+Ivacaftor**

Medic :

Semnătură, parafă:

Data completării fișei:

Anexa 3

Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu

IVA/TEZ/ELX

Unitatea sanitară

.....

Tip evaluare

[]12 luni de la inițiere/ [] anual

Anul inițierii tratamentului cu IVA/TEZ/ELX

| | |
|--|--|
| Nume | |
| Prenume | |
| Data nașterii ZZ/LL/AAAA | |
| Data evaluării ZZ/LL/AAAA | |
| Adresa | |
| Asigurat la CAS | |
| Telefon, email | |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal | |
| Diagnostic complet | |
| Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare | |
| Date clinice Greutate, Lungime, TA,examen clinic general - elemente patologice | |
| Date paraclinice | |
| Testul sudorii (valoare/tip aparat) | |
| TGO | |
| TGP | |
| Bilirubină | |
| Uree serică | |
| Creatinină serică | |
| Examen spută | |
| Ecografie hepatică | |
| Spirometrie | |
| Data efectuării | |
| FVC | |
| FEV1 | |
| Elastaza în materii fecale | |
| Examen oftalmologic | |
| Evenimente adverse, efecte secundare , întrerupere tratament – motiv, perioadă | |

SE RECOMANDĂ:

Continuarea tratamentului cu IVA/TEZ/ELX, doza:
perioada..... + IVACAFTOR doza..... perioada.....

Întreruperea tratamentului cu IVA/TEZ/ELX+IVACAFTOR

Medic :

Semnătură, parafa

Data :

Anexa 4**FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ
ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVA/TEZ/ELX**

Subsemnatul(a)
 cu CI/BI.....pacient /părinte/tutore legal al copilului.....
 cu CNPdiagnosticat cu fibroză chistică și genotip DF508 (minim) am
 fost informat de către privind tratamentul medical al bolii
cu IVA/TEZ/ELX in asociere cu Ivacaftor.

Kaftrio este un medicament care conține substanțele active

- ivacaftor (ivacaftorum) 37,5 mg/ tezacaftor (tezacaftorum) 25 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 50 mg comprimate filmate sau
- ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de comprimate

Kaftrio se utilizează în asociere cu Kalydeco (Ivacaftor) în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de 6 ani și peste care au mutația descrise anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, amețeală, durere orofaringiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, prezența de bacterii în spută

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare , congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor, hipoglicemie, durere abdominală în etajul superior, flatulență, acnee, prurit, creatinfosfokinază sanguină crescută.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului, wheezing, creștere tensiune arterială.

Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 6 ani , dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.

Kaftrio poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Kaftrio.

Spuneți medicului dacă primiți dvs sau copilul dvs (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

| Medicament | Indicație | Da |
|--|--|----|
| Rifampicina | Tratamentul tuberculozei | |
| Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina | inducerea somnului, prevenirea convulsiilor | |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol Voriconazol, | Tratamentul infecțiilor fungice | |
| Claritromicină Eritromicină | Tratamentul infecțiilor bacteriene | |
| Digoxină | Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace | |
| Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale | |
| Corticoizi doze mari | Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate, | |
| Warfarină și derivați | Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac | |

Aceste medicamente influențează eficiența Kaftrio și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (după un plan de monitorizare).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a pacientului(dvs. sau copilul dvs) aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, care mi-au fost comunicate de către medicul curant acesta are dreptul de a mă exclude /de a exclude copilul meu din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau nu se îndeplinesc criteriile de eficiență, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Kaftrio.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Kaftrio.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta /mă voi prezenta împreună cu copilul meu la medicul curant în vederea instructajului efectuat de medic și de către asistenta medicală privind modul de administrare.

Dupa initierea tratamentului în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmeaza a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient

Semnătura:

Părinte/ Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant

Semnătură

Data”

19. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 323 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 324 cod (B02BD14): DCI SUSOCTOCOG ALFA cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 324 cod (B02BD14): DCI SUSOCTOCOG ALFA

Descrierea afecțiunii:

1. Hemofilia dobândită este o afecțiune care poate apărea spontan la pacienții fără antecedente personale și familiale pentru hemoragii.

În această situație, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activității factorului respectiv și consecutiv alterarea coagulării.

Incidența estimată a hemofiliei dobândite este de aproximativ 1,5 – 2 cazuri la 1.000.000 de locuitori per an.

In cazul hemofiliei dobândite 50% din cazuri asociază coexistența altor afecțiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecții, secundar medicamentos, postpartum):

- malignități, aproximativ 11,8%
- autoimunitate, aproximativ 11,6%
- sarcina, aproximativ 8,5%.
- 52% din cazuri sunt de natura idiopatica

Hemofilia dobândită este caracteristică adulților, rareori fiind prezenta la copii, vârsta mediană a pacienților fiind de 64 de ani.

2. Tabloul clinic:

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator.

Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporțională cu acesta.

În prezența unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervențiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul țesutului conjunctiv moale, al pielii și al mucoaselor.

Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare.

Evoluția este gravă, aproximativ 80 – 90% dintre cazuri prezentând hemoragii grave (amenințătoare de viață).

Rata mortalității pentru hemofilia dobândită este estimată a fi între 8 - 42%.

Conform convențiilor internaționale:

- un titru mare de anticorpi (high-responder) se definește printr-o valoare peste 5 BU
- un titru mic de anticorpi (low-responderi) se definește printr-o valoare sub 5 BU.

I. INDICAȚIE TERAPEUTICĂ:

Tratamentul hemoragiilor în cazul pacienților adulți cu hemofilie dobândită, determinată de anticorpii față de factorul VIII.

II. CRITERII de INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

Pacienți adulți cu hemofilie dobândită determinată de anticorpii față de factorul VIII, cu episoade hemoragice în prezenta unei anamneze hemofilice negative, cu titru de anticorpi inhibitori (high-responder sau low-responder).

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Hipersensibilitate la substanța activă susoctocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: zaharoză, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, trometamol, clorhidrat de trometamol, citrat de sodiu, polisorbat 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacienții copii și adolescenți

IV. TRATAMENT

(doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

1. Doze

Doza, frecvența administrării și durata tratamentului cu SUSOCTOCOG ALFA depind de localizarea, gradul și severitatea episodului hemoragic, activitatea țintă a factorului VIII și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități (U), care sunt derivate dintr-un standard intern care a fost calibrat cu standardul actual al Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) pentru produsele conținând factor VIII.

O unitate (U) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

Doza inițială de SUSOCTOCOG ALFA recomandată este de 200 U per kilogram corp, administrat prin injecție intravenoasă.

Doza inițială necesară de SUSOCTOCOG ALFA pentru un pacient este calculată utilizând formula următoare:

DOZA INIȚIALĂ (U/kg) ÷ CONCENTRAȚIA MEDICAMENTULUI (U/flacon) × GREUTATE (kg) = NUMĂR DE FLACOANE

Exemplu pentru un pacient de 70 kg, numărul de flacoane necesare pentru doza inițială va fi calculat astfel: **200 U/kg ÷ 500 U/flacon × 70 kg = 28 flacoane**

Doza și frecvența de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activității factorului VIII (de menținut în limitele recomandate) și pe răspunsul clinic obținut după cum urmează:

Tabel 1**a. Faza inițială:**

| Tipul sângerării | Activitatea țintă necesară de factor VIII (unități pe dl sau % din normal) | Doza inițială (unități pe kg) | Doză ulterioară | Frecvența de administrare a dozelor ulterioare și durata administrării |
|---|--|-------------------------------|---|---|
| Hemoragie musculară superficială ușoară până la moderată/fără compromitere neurovasculară și hemoragie articulară | > 50% | 200 | Dozele ulterioare se determină în funcție de răspunsul clinic și pentru a menține activitatea țintă necesară de factor VIII | Se repetă la interval de 4 - 12 ore, frecvența poate fi ajustată în funcție de răspunsul clinic și activitatea măsurată a factorului VIII |
| Hemoragie majoră moderată sau severă intramusculară, retroperitoneală, gastrointestinală, intracraniană | > 80% | | | |

b. Faza de vindecare:

După ce se obține răspunsul în privința hemoragiei, de obicei în primele 24 de ore, se continuă tratamentul cu Susoctocog Alfa cu o doză care menține activitatea necesară de FVIII la 30-40% până când hemoragia este controlată.

Activitatea sanguină maximă a FVIII nu trebuie să depășească 200%.

Durata tratamentului depinde de evaluarea clinică.

2. Mod de administrare**Susoctocog alfa este pentru administrare intravenoasă.**

Tratamentul cu Susoctocog alfa trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei.

Medicamentul se administrează numai pacienților internați.

Este obligatorie supravegherea clinică a sângerării pacientului.

Volumul total de Susoctocog alfa reconstituit trebuie administrat cu o rată de 1 - 2 ml pe minut.

V. REACȚII ADVERSE, ATENȚIONARI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:

Hipersensibilitate sau reacțiile alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și înțepături la locul injectării, frisoane, eritem facial, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de presiune toracică, furnicături, vărsături, wheezing), sunt posibile și pot progresa spre anafilaxie severă (inclusiv șoc)

Pacienții cu hemofilie dobândită pot dezvolta anticorpi inhibitori față de factorul VIII porcin.

Anticorpii inhibitori, inclusiv răspunsurile anamnestic, pot duce la o lipsă a eficacității.

VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**Activitatea factorului VIII și starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injecție și la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa.**

Activitatea factorului VIII se monitorizează înainte și la 30 de minute după dozele ulterioare; consultați **Tabelul 1** din secțiunea **IV.1.a. Faza Inițială și IV.1.b Faza de vindecare** pentru activitatea țintă necesară de factor VIII recomandată.

Este recomandată utilizarea testului de coagulare monofazic pentru factorul VIII, așa cum a fost utilizat în determinarea potenței și a ratei medii de recuperare a Susoctocog Alfa.

Doza și frecvența de administrare trebuie să se bazeze pe rezultatele activității factorului VIII (de menținut în limitele recomandate) și pe răspunsul clinic obținut..

VII. CRITERII PENTRU INTRERUPEREA TRATAMENTULUI:

- Hipersensibilitate la substanța activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster.
- Apariția anticorpilor inhibitori față de factorul VIII porcine și lipsa eficacității.

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Medici cu specialitatea hematologie sau medicină internă cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic hematolog, din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.”

20. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 2 cod (B008D): PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL TROMBOEMBOLISMULUI VENOS ÎN AMBULATOR

Tromboembolismul venos (TEV), cu cele 2 forme clinice, tromboză venoasă profundă (TVP) și embolie pulmonară (EP), reprezintă o complicație frecventă atât la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore (orice intervenție chirurgicală cu durata de peste 30 minute) cât și la cei cu afecțiuni medicale cu un grad crescut de imobilizare.

I. Pacienții eligibili pentru profilaxia și tratamentul TEV sunt:

1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Chirurgia ortopedică majoră (artroplastiile de șold și de genunchi, chirurgia fracturilor șoldului, chirurgia tumorală, politraumatismele, intervențiile prelungite cu bandă hemostatică, imobilizările ghipsate ale membrelor inferioare etc.) este grevată de un risc important de complicații tromboembolice.

Profilaxia complicațiilor tromboembolice este obligatorie:

- a. după artroplastia de șold;
- b. după artroplastia de genunchi;
- c. după fracturi de șold (de col femural, pertrohanteriene, subtrohanteriene etc.) operate;
- d. după chirurgia spinală în cazul utilizării abordului anterior sau a coexistenței altor factori de risc (vârstă, neoplazie, deficite neurologice, tromboembolism în antecedente etc.) stabiliți de medicul specialist;
- e. în leziunile traumatiche izolate ale membrelor, mai ales a celor inferioare, imobilizate, dacă coexistă alți factori de risc (evaluare individuală);
- f. în chirurgia artroscopică, la pacienți cu factori de risc suplimentari sau după intervenții prelungite sau complicate;
- g. în chirurgia tumorală.

2. Pacienții oncologici supuși intervențiilor chirurgicale, cu risc foarte mare după chirurgie abdominală/pelvină majoră, în perioada de după externare (volum tumoral rezidual mare, istoric de tromboembolism în antecedente, obezitate), precum și pacienții neoplazici care au recurență de tromboembolie venoasă.

3. Pacienții cu boli neurologice care asociază paralizii la membrele inferioare sau imobilizare cu durată prelungită (accidentul vascular ischemic acut este principala afecțiune neurologică care produce deficite motorii prelungite), faza de recuperare după traumatisme medulare acute.

4. Alte situații: gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică, contraindicații la anticoagulante orale, tratament TEV ambulator etc.

II. Tratament (doze, perioada de tratament):

| Tip HGMM | Indicații autorizate în trombo-profilaxie | Doze recomandate | Durata |
|---|---|---|--|
| Dalteparinum | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 2500 UI/zi - risc moderat; 5000 UI/zi - risc mare | Durata medie e de 5 - 7 zile; până când pacientul se poate mobiliza |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 5000 UI/zi | Durata medie e de 5 - 7 zile; |
| | Profilaxia trombozelor la pacienții constrânși la limitarea mobilizării datorită unor afecțiuni medicale acute | 5000 UI/zi | Durata medie e de 12 până la 14 zile în cazul pacienților cu mobilitate restricționată |
| Enoxaparinum | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 20 mg/zi - risc moderat; 40 mg/zi - risc mare | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 40 mg/zi | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| | Profilaxia tromboembolismului venos la pacienții imobilizați la pat datorită unor afecțiuni medicale acute, inclusiv insuficiență cardiacă, insuficiență respiratorie, infecțiile severe și bolile reumatismale | 40 mg/zi | Minimum 6 zile și va fi continuat până la mobilizarea completă a pacientului |
| Nadroparinum | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 0,3 ml/zi | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 0,3 ml și/sau 0,4 ml și/sau 0,6 ml/zi în funcție de greutatea pacientului și de momentul operator | Durata medie e de 7 - 10 zile; |
| Reviparinum | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia generală | 0,25 ml/zi - risc moderat; | Durata medie e de 7 - 14 zile; |
| | Profilaxia bolii tromboembolice venoase în chirurgia ortopedică | 0,6 ml/zi | Durata medie e de 7 - 14 zile; |
| Tinzaparinum | Profilaxia trombozei venoase postoperatorii la pacienții cu risc moderat de tromboză (chirurgie generală) | 3500 UI/zi | Durata medie 7 - 10 zile |
| | Profilaxia trombozei venoase la pacienții cu risc mare de tromboză (ex. artroplastia de șold) | 4500 UI/zi | Durata 7-10 zile |
| Fondaparinux | Profilaxia trombozei venoase la adulții supuși unei intervenții chirurgicale abdominale considerați a avea un risc crescut de complicații tromboembolice (ex. Intervenții chirurgicale pentru cancer abdominal) | 2.5 mg/zi | Durata 5-9 zile |
| | Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase la adulții supuși unei intervenții chirurgicale ortopedice majore la nivelul membrului inferior. | 2.5 mg/zi | Durata 5-9 zile sau până la 24 zile la pacienții la care s-a practicat o intervenție chirurgicală pentru fractură de șold |
| | Prevenția evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți cu afecțiuni medicale considerați a avea risc crescut de ETV și care sunt imobilizați datorită unor boli acute. | 2.5 mg/zi | Durata 6-14 zile |
| Rivaroxabanum (a se vedea și protocolul B01AF01) | Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului | 10 mg (1 comprimat de 10 mg) administrat oral o dată pe zi | Tratament inițiat în primele 6 până la 10 ore de la intervenția chirurgicală și continuat: 5 săptămâni pentru indicația în chirurgia șoldului; 2 săptămâni pentru indicația în chirurgia genunchiului; |
| Apixabanum (a se vedea și protocolul B01AF02) | Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de artroplastie a șoldului sau genunchiului | 2,5 mg administrat oral de 2 ori/zi | Tratament inițiat în primele 12 până la 24 de ore de la intervenția chirurgicală și continuat: 32 de zile pentru artroplastia de șold |

| | | | |
|---|--|-------------------------------------|--|
| | | | 10 până la 14 zile pentru artroplastia de genunchi |
| Dabigatranum etexilatatum (a se vedea si protocolul B01AE07) | Prevenția primară a evenimentelor tromboembolice venoase la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de protezare completă a genunchiului | 110 mg administrat oral de 2 ori/zi | Tratament inițiat cu 110 mg în interval de 1 - 4 ore de la finalizarea intervenției chirurgicale și continuat cu 220 mg/zi timp de 10 zile |

Durata tromboprolifaxiei prelungite este următoarea:

1. Pacienții cu chirurgie ortopedică majoră

Pentru pacienții la care s-a efectuat o artroplastie de șold, de genunchi sau o intervenție pentru o fractură de șold se recomandă continuarea profilaxiei ambulator (profilaxie prelungită), până la **28 - 35 zile**. Tratamentul profilactic început postoperator în spital, trebuie continuat și ambulatoriu, după externarea pacientului, până la 35 de zile de la operație. De asemenea, în toate cazurile cu indicație de profilaxie a complicațiilor tromboembolice, chiar dacă se internează o zi sau nu se internează, se va face tratamentul profilactic ambulator.

2. Pacienții oncologici:

- La pacienții cu risc foarte înalt, tromboprolifaxia cu HGMM se poate prelungi **până la 40 de zile** după operație;
- În tratamentul pacienților cu TEV confirmat pentru a preveni recurența, se preferă HGMM anticoagulantelor orale, pentru **minim 6 luni**.

3. Pacienții cu boli neurologice imobilizați

- La pacienții cu factori de risc pentru TEV și mobilitate restricționată se recomandă doze profilactice de HGMM atâta timp cât riscul persistă;
- În timpul fazei de recuperare după traumatismele medulare acute se recomandă profilaxie prelungită cu HGMM (2 - 4 săptămâni minim).

4. Alte situații:

- gravide cu trombofilii și istoric de TEV, sindrom antifosfolipidic și antecedente de avort recurent-patologie ginecologică - **vezi Boala tromboembolică în sarcină și lehozie (www.ghiduriclinice.ro)**
- Pentru **pacienții cu tromboză venoasă profundă** ghidurile recomandă tratament cu HGMM în ambulator (5 zile), urmat de tratament anticoagulant oral.

III. Monitorizarea tratamentului

Heparinele cu greutate moleculară mică nu au nevoie de monitorizarea factorilor de coagulare în cursul tratamentului. În caz de complicație hemoragică medicul de familie va întrerupe tratamentul și va trimite **de urgență** pacientul la medicul specialist.

IV. Criterii de excludere din tratament:

- stări hemoragice;
- insuficiență renală severă, definită printr-un clearance al creatininei < 20 ml/min.

V. Reluarea tratamentului

Dacă în cursul tratamentului sau după oprirea lui apar semne clinice de tromboză venoasă profundă sau de embolie pulmonară tratamentul va fi reluat de urgență, în spital, cu doze terapeutice (nu profilactice).

VI. Prescriptori

Medicamentele vor fi prescrise inițial de către medicul specialist, urmând ca acolo unde este cazul prescrierea să fie continuată de către medicul de familie.”

21. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ

Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studio de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema,Scaling,Induration,Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

| | cap | trunchi | m. superioare | m. inferioare |
|------------------|-------|---------|---------------|---------------|
| Eritem | | | | |
| Indurație | | | | |
| Descuamare | | | | |
| subtotal parțial | | | | |
| factorul A | | | | |
| factor corecție | 0,1 x | 0,3 x | 0,2 x | 0,4 x |
| Subtotal | | | | |
| PASI | | | | |

| leziuni | fără | marcate |
|--------------|-----------|---------|
| E eritem | 0 1 2 3 4 | |
| I indurație | 0 1 2 3 4 | |
| D descuamare | 0 1 2 3 4 | |

factorul A corespunzător ariei afectate

- 1** pentru 10%
- 2** pentru 10 - 30%
- 3** pentru 30 - 50%

- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI , NAPSI, PSSI, ESIF etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde severe aflate în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepția Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asigurătorilor potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acțiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

- **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

| Greutate pacient | Doza |
|-----------------------|--|
| 15 kg până la < 30 kg | Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială |
| ≥ 30 kg | Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială |

- **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat, recombinat, împotriva factorului de necroză tumorală alfa, produs în E.coli, care a fost pegilat (atasat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0, 2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător, pentru un interval de **maxim 13 săptămâni. Dacă se obține ținta terapeutică la doza**

crescuta dupa cele maxim 13 saptamani de administrare se revine la doza uzuala(de intretinere). Daca nu se obtine aceasta tinta terapeutica,se ia in considerare schimbarea agentului biologic. Continuarea terapiei trebuie evaluata cu atentie la pacientii care nu prezinta semne ale beneficiului terapeutic in primele 16 saptamani de tratament. Unii pacienti cu raspuns slab initial pot inregistra ulterior imbunatatiri prin continuarea tratamentului dupa 16 saptamani.

- **Etanercept** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

- **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub forma de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub forma de perfuzie intravenoasă), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și biosimilar.

Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120mg. Această formă terapeutică nu se folosește la inițierea tratamentului ci doar ca terapie de întreținere. Administrarea subcutanată se inițiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximab în doze de 5 mg/kg (la inițiere și la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase și 5 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

- **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Adulti

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii si adolescenti

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obțin control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

- a. 25-50kg – Doza inițială (S0) – 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se folosește seringă de 80 mg/1ml soluție. Se elimină întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27g pentru a se efectua injecția. Doza astfel pregătită se administrează la temperatura camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.
- b. >50kg – Doza inițială (S0) – 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringă preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Adulti

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament **cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg care nu au prezentat un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul terapeutic se poate utiliza doza de 300 mg la 2 săptămâni pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură dată.**

Copii si adolescenti (copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani)

Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injectare a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1) și se administrează prin injecție subcutanată, în doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză

de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

| Greutatea corporală la momentul administrării dozei | Doza recomandată |
|---|--|
| < 25 kg | 75 mg |
| 25 to < 50 kg | 75 mg |
| ≥ 50 kg | 150 mg (*poate fi crescută până la 300 mg) |

*Unii pacienți pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.

- **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulti

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficientă. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii și adolescenți

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți:

| Greutatea corporală în momentul administrării dozei | Doza recomandată |
|---|------------------|
| < 60 kg | 0,75 mg/kg |
| ≥ 60 - ≤ 100 kg | 45 mg |
| > 100 kg | 90 mg |

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

- **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacientii care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca țintă IL23 (interleukina 23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar formă moderat-severă la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni

- **Tildrakizumab** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 6 luni și numai o singură dată.**

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.

Tildrakizumab se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injecție trebuie alternate. Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

Terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile în România

- **Apremilast (face obiectul unui contract cost-volum)** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- α , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast la pacienții adulți este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPS ≥ 32 , PSSI ≥ 24 , ESIF ≥ 16) de peste 6 luni Când pacientul prezintă

leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri(de ex. PASI si PSSI) se ia in considerare scorul cel mai sever

și

– DLQI \geq 10

și

– pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

– eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la inițierea tratamentului

și

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
- acitretin 25 - 50 mg zilnic
- ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI \geq 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă – NAPSI \geq 32, PSSI \geq 24, ESIF \geq 16) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in considerare scorul cel mai sever.

și

– pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

și

– scor cDLQI \geq 10

și

– pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

– eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la

nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
- acitretin 0,5 - 1 /kg corp zilnic
- ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic – conform RCP
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criteria de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulara

Alegerea agentului biologic/molecula mica cu acțiune intracelulara se va face cu respectarea legislației în vigoare în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la inițierea terapiei cu molecule mici cu acțiune intracelulara (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Registrul de pacienți

Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei conventionale sistemice la inițierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acțiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de șase luni și pentru fiecare evaluare precum și la modificarea terapiei.

Criteria de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulara

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
6. orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
2. infecție HIV sau SIDA
3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
8. administrarea concomitentă a vaccinurilor ARN mesager
9. orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Tinta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSII, PSSII, ESIF) cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSII) se ia în considerare scorul cel mai sever.
- și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/ molecula mică cu acțiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadrează în ținta terapeutică - de ex. sarcină, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatului caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemică și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate iniția o terapie biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/ molecula mica cu acțiune intracelulara
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară.
4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3).

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mica cu acțiune intracelulara (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

| | |
|---|--|
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF) și DLQI |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) | |
| Infecție TBC* | - testul cutanat tuberculinic sau - IGRA |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
| | - creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| | - hepatita B (AgHBs) |
| | - hepatita C (Ac anti HVC) |
| Urina | analiza urinii |
| Radiologie | Radiografie cardio-pulmonară |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice – la 3 luni

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic/ molecula mica cu acțiune intracelulara prin următoarele investigații:

| | |
|---|--|
| Severitatea bolii | PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI |
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) | |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
| | - creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | - după caz |

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu acțiune intracelulara

| | |
|--------------------------------------|--|
| Severitatea bolii | PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate(NAPSI,PSSI,ESIF) și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte) |
| Teste serologice | HLG, VSH |
| | creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | Analiza urinii |
| Alte date de laborator semnificative | după caz |

4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

| | | |
|-------------------|--|-------------------|
| | | Monitorizare |
| Severitatea bolii | - PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF) - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială). | la fiecare 6 luni |

| | | |
|---|--|---|
| Stare generală (simptomatologie și examen clinic) | Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc. | la fiecare 6 luni |
| Infecție TBC | - testul cutanat tuberculinic sau - IGRA* | Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA). |
| Teste serologice | HLG, VSH | la fiecare 6 luni |
| | creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT | la fiecare 6 luni |
| | hepatita B (AgHBs) | anual |
| | hepatita C (Ac anti HVC) | anual |
| Urina | analiza urinii | la fiecare 6 luni |
| Radiologie | radiografie cardio-pulmonară | anual |
| Alte date de laborator semnificative | după caz | după caz |

* nu este necesara pentru tratamentul cu molecula mica cu actiune intracelulara

Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT \geq 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG \geq 0,35 UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat \geq 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmary suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

În cazul pacienților care la evaluare nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o molecula mica cu actiune intracelulara. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau invers, cu respectarea condițiilor de schimbare prezentate mai sus.

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă și DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.

Anexa Nr. 1**SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii****Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume si parafa medic:

Adresa:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața **ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ** problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața **ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ** problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa Nr. 2**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu acțiune intracelulară**

DATE GENERALE

Pacient:

Nume

Prenume

Data nașterii (zi/lună/an): __/__/____

CNP: L L L L L L L L L L L L L L L L

Adresă corespondență/telefon:

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA NU Anexați un exemplar DA NU

Nume medic de familie + adresă corespondență:

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

| | DA/NU | Data diagnostic (lună/an) | Tratament actual |
|--|-------|---------------------------|------------------|
| Infecții acute | | | |
| Infecții recidivante/persistente | | | |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice | | | |
| HTA | | | |
| Boala ischemică coronariană/IM | | | |
| ICC | | | |
| Tromboflebită profundă | | | |
| AVC | | | |
| Epilepsie | | | |
| Boli demielinizante | | | |
| Astm bronșic | | | |
| BPOC | | | |
| Ulcer gastro-duodenal | | | |
| Boli hepatice | | | |
| Boli renale | | | |
| Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/> | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecțiuni sanguine - descrieți | | | |
| Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/> | | | |
| Reacții postperfuzionale | | | |
| Afecțiuni cutanate | | | |
| Neoplasme - descrieți localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenții chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna ____
 Data debutului: anul ____ luna ____

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie, cu parafa și semnatura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

| Medicament | Doză | Data începerii | Data opririi | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.) |
|------------|------|----------------|--------------|--|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

*) termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

| Medicament | Doza actuală | Din data de: | Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU |
|------------|--------------|--------------|--|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

| Medicament | Doză | Data începerii | Observații (motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|-----------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __ / __ / ____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

| | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|--|-----------------------|-----------|--------|
| Scor PASI | | | |
| Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MADICUL DERMATOLOG CURANT) | | | |
| Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) NAPSI | | | |
| PSSI | | | |
| ESIF | | | |

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

| Analiza | Data | Rezultat | Valori normale |
|----------------|------|----------|----------------|
| VSH (la o oră) | | | |
| Hemogramă: | | | |
| Hb | | | |

| | | | |
|---------------------------------------|--|--|--|
| Hematocrit | | | |
| Număr hematii | | | |
| Număr leucocite | | | |
| Număr neutrofile | | | |
| Număr bazofile | | | |
| Număr eozinofile | | | |
| Număr monocite | | | |
| Număr limfocite | | | |
| Număr trombocite | | | |
| Altele modificate | | | |
| Creatinină | | | |
| Uree | | | |
| TGO (ASAT) | | | |
| TGP (ALAT) | | | |
| GGT | | | |
| Sodiu | | | |
| Potasiu | | | |
| AgHBs | | | |
| Ac anti HVC | | | |
| Sumar de urină | | | |
| Radiografie pulmonară | | | |
| Testul cutanat tuberculinic sau IGRA* | | | |
| Alte date de laborator semnificative | | | |

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA PROPUȘ:
INIȚIERE

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)

..... (DCI)

| | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | |

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)

..... (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)

..... (DCI)

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|----------|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | | |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de Psoriazis și a pacienților care au terapie conventionala sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultație, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pacient adult**DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermatovenerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: __/__/____

Anexa Nr. 3**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic****PACIENT**

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

| | DA/NU | Data diagnostic (lună/an) | Tratament actual |
|--|-------|------------------------------|------------------|
| Infecții acute | | | |
| Infecții recidivante/persistente | | | |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice | | | |
| HTA | | | |
| Boala ischemică coronariană/IM | | | |
| ICC | | | |
| Tromboflebită profundă | | | |
| AVC | | | |
| Epilepsie | | | |
| Boli demielinizante | | | |
| Astm bronșic | | | |
| BPOC | | | |
| Ulcer gastro-duodenal | | | |
| Boli hepatice | | | |
| Boli renale | | | |
| Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/> | | | |
| Ulcere trofice | | | |
| Afecțiuni sanguine - descrieți | | | |
| Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/> | | | |
| Reacții postperfuzionale | | | |
| Afecțiuni cutanate | | | |
| Neoplasme - descrieți localizarea | | | |
| Spitalizări | | | |
| Intervenții chirurgicale | | | |
| Alte boli semnificative | | | |

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna ____
 Data debutului: anul ____ luna ____

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

| Medicament | Doza | Data începerii | Data întreruperii | Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat) |
|------------|------|----------------|-------------------|---|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

| | Doza actuală | Din data de | Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU |
|----|--------------|-------------|---|
| 1. | | | |
| 2. | | | |

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

| Medicament | Doza | Data începerii | Observații (motivul introducerii) |
|------------|------|----------------|-----------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __/__/____

Greutate (kg): _____ Talie (cm): _____

| | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
|--|-----------------------|-----------|--------|
| Scor PASI | | | |
| Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali) | | | |
| Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) | | | |
| NAPSI | | | |
| PSSI | | | |
| ESIF | | | |

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

| Analiza | Data | Rezultat | Valori normale |
|------------------|------|----------|----------------|
| VSH (la o oră) | | | |
| Hemograma: | | | |
| Hb | | | |
| Hematocrit | | | |
| Număr hematii | | | |
| Număr leucocite | | | |
| Număr neutrofile | | | |

| | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Număr bazofile | | | |
| Număr eozinofile | | | |
| Număr monocite | | | |
| Număr limfocite | | | |
| Număr trombocite | | | |
| Altele modificate | | | |
| Creatinină | | | |
| Uree | | | |
| TGO (ASAT) | | | |
| TGP (ALAT) | | | |
| GGT | | | |
| Sodiu | | | |
| Potasiu | | | |
| AgHBs | | | |
| Ac anti HVC | | | |
| Sumar de urină | | | |
| Radiografie pulmonară | | | |
| Testul cutanat tuberculinic sau IGRA | | | |
| Alte date de laborator semnificative | | | |

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:**INIȚIERE** **Agent biologic (denumire comercială) (DCI)**

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|----------|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | | |

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIȚIERE SI APOI DIN 6 IN 6 LUNI)**Agent biologic (denumire comercială) (DCI)**

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC **Agent biologic ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)****Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)**

| | | interval | data administrării | doza | mod administrare |
|---|---|----------|--------------------|------|------------------|
| 1 | Vizită inițială | 0 | | | |
| 2 | Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni | | | | |

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

.....

X. Complanța la tratament:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric**CONSIMȚĂMÂNT PACIENT****Copilul****CNP copil:** □□□□□□□□□□□□□□**Subsemnații****CNP:** □□□□□□□□□□□□□□**CNP:** □□□□□□□□□□□□□□

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et., ap., sector, localitatea, județul, telefon, în calitate de reprezentant legal al copilului, diagnosticat cu sunt de acord să urmeze tratamentul cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

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

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

(pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....
Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....
Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului”

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, www.monitoruloficial.ro
Adresa Centrului pentru relații cu publicul este: șos. Panduri nr. 1, bloc P33, sectorul 5, București; 050651.
Tel. 021.401.00.73, 021.401.00.78, e-mail: concursurifp@ramo.ro, convocariaga@ramo.ro
Pentru publicări, încărcați actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro/brp/>

