

LISTA PROTOCOALELOR TERAPEUTICE APROBATE PRIN ORDINUL MS/CNAS NR 854/562/2019 - iunie 2019

COD PROTOCOL	DENUMIRE	sublista/cod boala/cod P	continuare prescriere medic familie
A008E	IMIGLUCERASUM	C1-G29	NU
A028E	EXENATIDUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
A10AE54	COMBINATII (INSULINE GLARGINE+LIXISENATIDUM)	C2-P5	NU
A10BX09	DAPAGLIFLOZINUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
B02BX04	ROMIPLOSTINUM	C2-P6.17	NU
B06AC02	ICATIBANTUM	C2-P6.22	Da (si initiere pe baza scrisorii medicale de la Centrul de referinta/ Pilot de AEE)
J06BA01	IMUNOGLOBULINA UMANA NORMALA	C2- P1A, P6.5.1, P6.15, P9.1, P9.4	NU
L002G	TRATAMENT IMUNOMODULATOR - SCLEROZĂ MULTIPLĂ	C2-P4	NU
L003C	FULVESTRANTUM	C2-P3	NU
L014AE	FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ	C2-P6.20	NU
L014C	RITUXIMABUM	C2-P3	NU
L01XC12	BRENTUXIMAB VEDOTIN	C2-P3	NU
L01XC18	Pembrolizumabum	C2-P3	NU
L01XC19	Blinatumomabum	C2-P3	NU
L01XE06	DASATINIB	C2-P3	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE08	NILOTINIBUM	C2-P3	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XE12	VANDETANIBUM	C2-P3	NU
L01XE35	OSIMERTINIB	C2-P3	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
L01XX45	CARFILZOMIBUM	C3- P3	NU
L020F	BUPROPIONUM	B	DA
L034K	BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ	C1-G31.A	*
L037C	CETUXIMABUM	C2-P3	NU
L039M	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTRITA JUVENILA PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1Q, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECLIKINUMABUM**1	C1-G31E	NU
L040M	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI INFLIXIMABUM**** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM****, ETANERCEPTUM****, GOLIMUMABUM****	C1-G31C	NU
L041M	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM**** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM****, ADALIMUMABUM****, GOLIMUMABUM****	C1-G31D	NU
L043M	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1, GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1, TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 ȘI A REMISIVELOR SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB**1	C1-G31B	NU
L044L	PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN PSORIAZISUL VULGAR CRONIC ÎN PLĂCI ȘI PLACARDE SEVER PRIVIND UTILIZAREA AGENTILOR BIOLOGICI	C1-G31F	DA
M09AX03	ATALUREN	C2- P6.21	NU
N003F	OLANZAPINUM	C1-G15	DA, pentru formele orale
N004F	RISPERIDONUM	C1-G15	DA, pentru formele orale
N005F	QUETIAPINUM	C1-G15	DA
N006F	AMISULPRIDUM	C1-G15	DA
N007F	ARIPRAZOLUM	C1-G15	DA, pentru formele orale
N008F	CITALOPRAMUM	A si C1-G15	DA
N009F	ESCITALOPRAMUM	B si C1-G15	DA
N010F	TRAZODONUM	B si C1-G15	DA; medicul de familie poate iniția tratamentul în cazul episodului depresiv ușor, tulburărilor de anxietate ușoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu
N011F	TIANEPTINUM	B si C1-G15	DA
N012F	LAMOTRIGINUM	C1-G11, G15	DA
N013F	VENLAFAXINUM	C1-G15	DA
N014F	DULOXETINUM	B si C1-G15	DA
N016F	CLOZAPINUM	C1-G15	NU
N028F	PALIPERIDONUM	C1-G15	DA, pentru formele orale
V002D	DEFERASIROXUM	C1-G10 si C2-P6.1	NU

* protocolul terapeutic nu contine capitolul "medici prescriptori"

Nota: protocoalele terapeutice ce nu au fost actualizate prin Ordinul MS/CNAS nr 854/562/2019. pot fi consultate pe site-ul CNAS in documentul "Lista protocoalelor terapeutice actualizata la 03.09.2018" si "Lista protocoalelor terapeutice -octombrie 2018"

A028E	EXENATIDUM	C2-P5	DA, doar medicii desemnati, conform Normelor tehnice de realizare a programelor nationale de sanatate curative
-------	------------	-------	--

”DCI IMIGLUCERASUM

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

Manifestările bolii pot fi: anemie, trombocitopenie, splenomegalie, hepatomegalie, afectare osoasă (crize osoase, fracturi patologice) și retard de creștere, dacă debutul clinic survine în copilărie.

Boala Gaucher are 3 forme:

1. tip 1;
2. tip 2 (forma acută neuronopată);
3. tip 3 (forma cronică neuronopată).

Pacienții cu boala Gaucher au o scădere semnificativă a calității vieții, abilitățile sociale și fizice putând fi grav afectate. La pacienții cu tipul 2 sau tipul 3 de boală, la tabloul clinic menționat se adaugă semne și simptome care indică suferința neurologică cu debut la sugar și evoluție infaustă (tipul 2) sau sugar-adult (tipul 3).

Diagnosticul specific se stabilește pe baza următoarelor criterii:

- valoare scăzută a β glucocerebrozidazei <15-20% din valoarea marțorilor (diagnostic enzimatic)

- prezența unor mutații specifice bolii, în stare de homozigot sau heterozigot compus la nivelul genei β glucocerebrozidazei (localizată 1q21)-diagnostic molecular.

Tratamentul specific bolii Gaucher este tratamentul de substituție enzimatică (TSE) și cel de reducere a substratului (TRS). Tratamentul cu Imiglucerasum este un tratament specific de substituție enzimatică

CRITERII DE ELIGIBILITATE PENTRU INCLUDEREA ÎN TRATAMENT

Sunt eligibili pentru includerea în tratament de substituție enzimatică cu Imiglucerasum numai pacienții cu diagnostic cert (specific) de boală Gaucher.

Criteriile de includere în tratament sunt următoarele:

I. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru pacienții sub 18 ani - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Retard de creștere
2. Organomegalie simptomatică sau disconfort mecanic

3. Citopenie severă:
 - a. Hb < 10g/dl (datorată bolii Gaucher)
 - b. Trombocite < 60.000/mmc sau
 - c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecție
4. Boală osoasă: a) simptomatică: episoade recurente de dureri osoase, crize osoase, fracturi patologice; b) modificari specifice la RMN osos: infiltrare medulara, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroza avasculara; c) scaderea desintatii minerale osoase: osteopenie, osteoporoza
5. Agravare progresiva cel puțin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasa(chiar daca parametrii care definesc aceste suferinte nu ating valorile mentionate mai sus)
6. Prezența formei neuronopate cronice (tipul 3) sau existența în fratrie a unui pacient cu această formă de boală

II. Criterii de includere în tratament cu Imiglucerasum pentru adulți - prezența a cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

1. Creștere viscerală masivă care conduce la disconfort mecanic sau infarcte
2. Citopenie severă:
 - a. Hb < 9g/dl (datorată bolii Gaucher și nu unor alte cauze)
 - b. Trombocite < 60.000/mmc sau
 - c. Neutropenie < 500/mmc sau leucopenie simptomatică cu infecție
3. Boală osoasă activă definită prin: a) episoade osoase recurente: fracturi patologice, crize osoase; b) modificari specifice la RMN osos: infiltrare medulara, leziuni osteolitice, infarcte osoase, necroza avasculara; c) scaderea desintatii minerale osoase: osteopenie, osteoporoza
4. Agravare progresiva cel puțin a uneia dintre următoarele componente ale tabloului clinic al bolii: organomegalia, anemia, trombocitopenia sau boala osoasa(chiar daca parametrii care definesc aceste suferinte nu ating valorile mentionate mai sus)

III. Pacientii cu boala Gaucher tip 1 care au urmat anterior tratament cu Velaglucerase Alfa, la care nu s-a inregistrat un raspuns adecvat dupa 6 luni de tratament cu doza de 60 UI/kilocorp la fiecare 2 saptamani, conform criteriilor din protocolul pentru acest medicament.

B. STABILIREA SCHEMEI TERAPEUTICE cu IMIGLUCERASUM A PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

Tratamentul cu Imiglucerasum se administrează în perfuzie intravenoasă la fiecare două săptămâni, de obicei în doză de 30-60 U/kgcorp, în funcție de severitate, pentru tipul 1 de boală Gaucher și 60-80 U/kgcorp pentru tipul 3 de boală Gaucher.

Tratamentul de substituție enzimatică este necesar toată viața.

C. MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALĂ GAUCHER

În monitorizarea bolii Gaucher se vor avea în vedere următoarele obiective*:

1. Anemia*:

- hemoglobina trebuie să crească după 1-2 ani de TSE la:
 - ≥ 11 g/dl (la femei și copii);
 - ≥ 12 g/dl (la bărbați)

2. Trombocitopenia*:

- fără sindrom hemoragiar spontan;
- trombocitele trebuie să crească după 1 an de TSE:
 - de cel puțin 1,5 ori (la pacienții nesplenectomizați);
 - la valori normale (la pacienții splenectomizați)

3. Hepatomegalia*

- obținerea unui volum hepatic = 1-1,5 xN ¹⁾
- reducerea volumului hepatic cu: 20-30% (după 1-2 ani de TSE)
30-40% (după 3-5 ani de TSE)

4. Splenomegalia*

- obținerea unui volum splenic ≤ 2-8xN ²⁾
- reducerea volumului splenic cu: 30-50% (după primul an de TSE)
50-60% (după 2-5 ani de TSE)

5. Dureri osoase*

- absente după 1-2 ani de tratament

6. Crize osoase*

- absente

7. Ameliorare netă a calității vieții

- ### 8. La copil/adolescent:
- normalizarea ritmului de creștere
 - pubertate normală

Recomandări pentru evaluarea pacienților cu boala Gaucher tip 1:

- la stabilirea diagnosticului.....tabel I
- în cursul monitorizării.....tabel II

Recomandari suplimentare minime pentru monitorizarea pacientilor cu boala Gaucher tip 3.....tabel III

D. CRITERII DE EXCLUDERE A PACIENȚILOR DIN TRATAMENT:

1. Lipsă de complianță la tratament;
2. Eventuale efecte adverse ale terapiei (foarte rare/exceptionale): prurit și/sau urticarie (raportate la 2,5% dintre pacienti), dispnee, tahicardie, dureri precordiale, angioedem (exceptional); in acest caz, se indica evaluarea pacientului in vederea trecerii la terapia specifica de reducere a substratului(TRS).

*International Collaborative Gaucher Group (ICGG): Gaucher Registry Annual Report 26.06.2014

¹⁾multiplu vs normal (raportare la valoarea normala; valoarea normala = [Gr. pacientului (gr)x2,5]/100

²⁾multiplu vs normal (raportare la valoarea normala; valoarea normala = [Gr. pacientului (gr)x0,2]/100

Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu Boala Gaucher Tip I
Tabelul I
Evaluare la stabilirea diagnosticului

Ex. Bioumorale	Evaluarea organomegaliei**	Evaluarea bolii osoase	Ex. Cardio-Pulmonare	Calitatea Vietii
----------------	----------------------------	------------------------	----------------------	------------------

<p>- Hemoleucograma: Hemoglobina Nr. Trombocite Leucocite</p> <p>- Markeri Biochimici* Chitotriozidaza (sau: lyso GL-1; CCL18; etc¹)</p> <p>ACE Fosfataza acida tartrat rezistentă</p> <p>- Analiza mutatiilor</p> <p>- Teste hepatice AST/ALT bilirubina (directă si indirectă) gamma GT colinesteraza timp de protrombină proteine totale albumina</p> <p>- Evaluari metabolice: Colesterol (T, HDL, LDL) Glicemie; HbA1C Calciu; Fosfor; Fosfataza alcalină; Sideremia; feritina</p> <p>- Evaluari imunologice: Imunoglobuline cantitativ</p> <p>- Teste optionale: capacitate totala de legare a Fe Vit B12</p>	<p>1. Volumul splinei (IRM/CT volumetric)</p> <p>2. Volumul hepatic (IRM /CT volumetric)</p>	<p>1. IRM*** (sectiuni coronale; T1 si T2) a intregului femur (bilateral)</p> <p>2. Rgr. - femur (AP- bilateral) - coloana vertebrala (LL) - pumn si mană pentru varsta osoasă (pentru pacienti cu varsta de sau sub 14 ani)</p> <p>3. DEXA (de coloana lombara si de col femural bilateral)</p>	<p>1. ECG</p> <p>2. Rgr. toracic</p> <p>3. Ecocardiografie (Gradientul la nivel de tricuspidă-PSDV-) pentru pacienti cu varsta mai mare de 18 ani.</p>	<p>SF-36 Health Survey (Raportarea pacientului - nivel de sanatate la nivel functional si stare de bine)</p> <p>Somatometrie - talia(cm)/STS - greutatea(kg)/IMC</p>
--	--	---	--	---

¹ markeri sensibili ai activitatii bolii

* unul dintre cele trei teste

** organomegalia se va exprima atat in cmc cat si in multiplu fata de valoarea normala corespunzatoare pacientului: pentru ficat = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$; pentru splina = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

*** IRM osos va preciza prezenta si localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice.

Tabelul II
Evaluare in cursul monitorizarii

	Pacienti fara terapie de substitutie enzimatica		Pacienti cu terapie de substitutie enzimatica	
	La fiecare 12 luni	La fiecare 12-24 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12-24 luni
Hemoleucograma				
Hb	X		X	X
Nr. trombocite	X		X	X
Markeri biochimici Chitotriozidaza(sau: lyso GL-1; CCL18; etc ¹) ACE Fosfataza acida tartrat rezistenta	X			X(oricare din teste)
Evaluarea organomegaliei*				
Volumul Splenic (IRM/CT volumetric)		X		X
Volumul Hepatic (IRM /CT volumetric)		X		X
Evaluarea bolii osoase				
1. IRM ^{**} (sectiuni coronale; T1 si T2) a intregului femur		X		X

(bilateral)				
2. Rgr.: - femur (AP-bilateral) - coloana vertebrala (LL) - pumn si mana (pentru pacienti cu varsta egala sau sub 18 ani)	X	X X		X X X
3. DEXA (de coloana lombara si de col femural)		X		X
5.Ecocardiografie inclusiv masurarea PSDV				X
Teste bio-umorale***	X		X	
Calitatea vietii		X		X
SF-36 Health Survey (sanatate la nivel functional si stare de bine)	X			X
Somatometrie	X		X	

¹ markeri sensibili ai activitatii bolii

* organomegalia se va exprima atat in cmc cat si in multiplu fata de valoarea normala corespunzatoare pacientului: pentru ficat = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 2,5] / 100$; pentru splina = $[\text{Gr. pacientului (gr)} \times 0,2] / 100$

** IRM osos va preciza prezenta si localizarea urmatoarelor modificari: infiltrare medulara; infarcte osoase; necroza avasculara; leziuni litice.

*** A se vedea in tabelul I

Recomandări *suplimentare minime* pentru monitorizarea pacienților
cu Boală Gaucher tip III

Tabelul III

	Toti	Pacienti FARA terapie	Pacienti CU terapie
--	------	-----------------------	---------------------

	pacienti	enzimatica		enzimatica	
	La debut	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni	La fiecare 6 luni	La fiecare 12 luni
Antecedente personale neurologice					
Semne si simptome neurologice:					
<i>Examenul Nervilor Cranieni</i>					
Miscari oculare rapide (sacade orizontale)					
Nistagmus	X	X		X	
Strabism convergent	X	X		X	
Urmărirea lentă a unui obiect	X	X		X	
Vorbirea					
Disartrie	X	X		X	
Alimentatie					
Tulb de masticatie	X	X		X	
Tulb. de deglutitie	X	X		X	
Stridor	X	X		X	
Postura capului					
Retroflexie	X	X		X	
<i>Evaluare motorie</i>					
Mioclonii	X	X		X	
motricitate fina					
Prehensiune Index- Mediu (varsta sub 2 ani)	X	X		X	
Atingeri rapide fine	X	X		X	
Motricitate					
Slabiciune musculara	X	X		X	
Spasticitate	X	X		X	
Tremor in repaos si la intindere	X	X		X	
Manif. extrapiramidale	X	X		X	
Ataxie	X	X		X	
Reflexe	X	X		X	
Convulsii					

Tip, Frecventa, Medicatie	X	X		X	
Teste Neurologice					
EEG	X		X		X
Audiograma	X		X		X
Potentiale auditive evocate	X		X		X

Prescriptori: initierea, continuarea si monitorizarea tratamentului se realizeaza de medicii din specialitatea gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrica și pediatrie

NOTĂ: Monitorizarea copiilor și adulților cu boală Gaucher se face semestrial de medicul curant al pacientului și cel puțin o data pe an în Centrul Regional de Genetica Medicala din Cluj pentru copii si in Spitalul Clinic Judetean de Urgenta - Clinica Medicala II - din Cluj, pentru adulti.”

“DCI: COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)

I. Indicație:

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulți, în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, pentru a îmbunătăți controlul glicemic atunci când acesta nu a fost obținut cu metformina administrată în monoterapie sau cu metformina administrată în asociere cu un alt medicament antidiabetic oral sau cu insulină bazală.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în asociere cu metformină, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, la pacienții necontrolați sub terapia anterioară .

Doze și mod de administrare

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opțiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40), respectiv stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30-60). Diferențierea între concentrațiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului).

- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 și 40 unități insulină glargin, în combinație cu 5-20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40)).
- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 și 60 unități insulină glargin, în combinație cu 10-20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30-60)).

Pentru a evita erorile de medicație, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menționate în prescripție concentrația corectă și numărul corect de trepte de dozare.

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin și depinde, de asemenea, de care dintre stilourile injectoare (pen-uri) se utilizează.

Doza inițială

Tratamentul cu insulină bazală sau cu medicamente antidiabetice orale, altele decât metformina, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Doza inițială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și, pentru a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 µg:

		Tratament anterior		
		Tratament antidiabetic oral (pacienți netratați cu insulină)	Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥20 și <30 unități	Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥30 și ≤60 unități
Doza inițială și stiloul injector (pen-ul)	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40)	10 trepte de dozare (10 unități/5 µg)*	20 trepte de dozare (20 unități/10 µg)*	
	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60)			30 trepte de dozare (30 unități/10 µg)*

* unități insulină glargin (100 unități/ml) / µg lixisenatidă

** Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:

- Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unități/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza inițială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).
- Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeași regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unități/ml). Doza zilnică maximă este de 60 unități de insulină glargin și 20 µg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dimineața unei mese. Este preferabil ca injecția să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeași masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.

Ajustarea dozei

Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se stabilește în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte. Se recomandă să se optimizeze controlul glicemic prin ajustarea dozei pe baza glicemiei în condiții de repaus .

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei și în săptămânile ulterioare.

Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10-40), doza poate fi ajustată până la 40 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).

- Pentru doze >40 trepte de dozare/zi, ajustarea dozei trebuie continuată cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30-60).
- Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30-60), doza poate fi ajustată până la 60 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).
- Pentru doze totale zilnice >60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Ajustarea dozei și a orei de administrare a COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie efectuată de către pacienți numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei.

Atenționări speciale ~:

1. Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat 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. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

2. Insuficiență renală

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată,

care utilizează COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

3. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu 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 COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

4. Copii și adolescenți COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. 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, creatinina, rata filtrării glomerulare 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.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Precauții~

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

1. Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă observată, raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 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: - schimbare a zonei de injectare - îmbunătățire a 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 - omitere a unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotirozism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente - lixisenatida și/sau insulina în asocieră cu o sulfoniluree pot duce la creșterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie administrat în asocieră cu o sulfoniluree. Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

2. 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. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM); dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

3. Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la această grupă de pacienți.

4. Insuficiență renală severă

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experiență terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal

5. *Medicamente administrate concomitent-*

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere

clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

6. Deshidratare:

Pacienții tratați cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 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.

7. Formare de anticorpi

Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formare de anticorpi anti-insulină glargin și/sau anti-lixisenatidă. În cazuri rare, prezența unor astfel de anticorpi poate face necesară ajustarea dozei de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Evitarea erorilor de medicație

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecție, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentrații de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) cu cealaltă și înlocuirea din greșeală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare și un potențial supradozaj, nici pacienții și nici profesioniștii din domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Grupe de pacienți neinvestigate

Nu a fost studiată schimbarea tratamentului de la un agonist al receptorilor GLP-1. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide, pioglitazonă și inhibitori ai co-transportorului sodiu/glucoză 2 (SGLT-2).

Reacții adverse

a. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia și reacțiile adverse gastro-intestinale.

Reacțiile adverse gastro-intestinale (greață, vărsături și diaree) au fost reacțiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost predominant ușoare și tranzitorii.

b. Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice (urticarie) posibil asociate cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost raportate la 0,3% din pacienți. În timpul utilizării după punerea pe piață a insulinei glargin și a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacții alergice generalizate, inclusiv reacție anafilactică și angioedem.

c. Imunogenitate: Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin și/sau a lixisenatidei.

După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidența formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% și 26,2%. La aproximativ 93% din pacienți, anticorpii anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucișată la insulina umană. Incidența formării de anticorpi anti-lixisenatidă a fost de aproximativ 43%. Nici statusul anticorpilor anti-insulină glargin, nici al anticorpilor anti-lixisenatidă nu au avut un impact relevant clinic asupra siguranței sau eficacității.

- d. Reacții la nivelul locului de injectare.~ Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării.

Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului Combinații (insuline glargine + lixisenatidum)

VII. Întreruperea tratamentului:

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

VIII. Prescriptori: Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare. Prescripția medicală trebuie să menționeze intervalul de doze și concentrația stiloului injector (pen-ului) preumplut combinații (insuline glargine + lixisenatidum), precum și numărul de trepte de dozare care trebuie administrate.”

„DCI:DAPAGLIFLOZINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2 pentru ameliorarea controlului glicemic, în tratament adjuvant asociat (dublă terapie):

- În asociere cu metformin, sulfoniluree, insulină, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător.

II. Doze și mod de administrare.

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante menționate anterior. 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.

III. Monitorizarea tratamentului :

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

IV. Contraindicații.

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

- Insuficiență renală : Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi

periodic. Molecula Dapagliflozinum poate fi utilizată la pacienții cu insuficiență renală care prezintă o rată de filtrare glomerulară (RFG) între 45 ml/min și 60 ml/min. La pacienții cu RFG <60 ml/min și în tratament cu Dapagliflozinum se recomandă monitorizarea de 2-4 ori/an a funcției renale precum și evaluarea și examenul amănunțit al membrelor inferioare pentru evitarea riscului de gangrenă Fournier.

-Insuficiența hepatică: Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. 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.

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

DCI: EXENATIDUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 la pacienți adulți, cu vârsta de 18 ani și peste, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asociere cu alte medicamente hipoglicemiante, inclusiv cu insulină bazală, când terapia folosită, împreună cu dietă și exercițiu fizic nu asigură un control glicemic adecvat.

1. în terapia dublă în asociere cu:

a.- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată în monoterapie sau în asociere (valoarea HbA1c > 7%)

b.- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă:

a.- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, dapagliflozin, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

3. Exanatidum este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/ sau pioglitazonă la adulții peste 18 ani, la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

II. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXANATIDUM poate fi inițiat:

- Cu 5 μg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi, în continuare BID, timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 μg BID pentru forma cu administrare zilnică pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

- sau, în funcție de profilul pacientului, medicul poate opta pentru forma cu eliberare

prelungita de 2 mg cu administrare saptamanala.

EXANATIDUM se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXANATIDUM nu trebuie administrată după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Exista si varianta cu administrare saptamânală / eliberare prelungită a 2mg de exenatidă.

Administrarea se face în aceeași zi din săptămână de fiecare dată.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Monitorizarea tratamentului:

a) de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică sau reacții la locul administrării, evaluarea funcției renale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic, prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

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

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

IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

2. EXANATIDUM nu trebuie utilizată la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

V. Precauții

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50-80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM. La pacienții cu insuficiență renală moderată

(clearance al creatininei: 30-50 ml/min), creșterea dozei de la 5 μg la 10 μg trebuie aplicată conservator. EXANATIDUM nu este recomandată la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)

2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXANATIDUM

3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.

4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXANATIDUM la femeile gravide

5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exanatidum la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exanatidum se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

6. Doza de EXANATIDUM nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia automonitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.

7. EXANATIDUM nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.

8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXANATIDUM nu este recomandată.

VI. Reacții adverse

Tulburări gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața.

Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburărilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost de ușoare și nu au dus la

întreruperea administrării EXANATIDUM.

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

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

DCI: ROMIPLOSTINUM

A. Adulti

I. Criterii de includere

Romiplostinum este indicat pacientilor adulti cu purpura trombocitopenica imuna (idiopatica) cronica (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. CRITERII DE EXCLUDERE

- Insuficiența hepatică
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. TRATAMENT

- Doze:

- Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.
- Doza inițială de romiplostim este de 1 μg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.
- Calcularea dozei

Doza inițială sau dozele ulterioare:	Greutatea* în kg x Doza exprimată în μg/kg = Doza individuală a pacientului în exprimată μg
Volumul care trebuie administrat:	Doza în μg x 1 ml / 500 μg = Cantitatea în ml ce trebuie injectată
Exemplu:	Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 μg/kg de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 μg/kg = 75 μg Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = 75 μg x 1 ml / 500 μg = 0,15 ml
* La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 μg/kg (vezi tabelul de mai jos).	

○Ajustarea dozelor:

- Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 μg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$.

- Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună.

- Doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depăşită.
- Se ajustează doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor (x 10 ⁹ /l)	Acţiune
< 50	Se creşte doza săptămânală cu 1 µg/kg
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor După ce numărul trombocitelor a scăzut la < 150 x 10 ⁹ /l, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg

- Ca urmare a variabilităţii interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienţi numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50 x 10⁹/l după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200 x 10⁹/l) şi întreruperea tratamentului (400 x 10⁹/l), conform raţionamentului clinic.

IV. CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI:

- pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 µg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu creşte la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic).
- eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- semne clinice şi biologice de insuficienţă hepatică
- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
- necomplianţa pacientului

V. PRESCRIPTORI:

- medicii din specialitatea hematologie (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului)

B. Copii cu vârsta de un an și peste

I. CRITERII DE INCLUDERE

Romiplostim este indicat pentru pacienții cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) cu vârsta de un an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline)

II. CRITERII DE EXCLUDERE

- Insuficiența hepatică

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. DOZE

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată. Doza inițială de romiplostim este de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

<p>Doza individuală a pacientului (µg)</p>	<p>Doza individuală a pacientului (µg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în µg/kg</p> <p>La inițierea tratamentului, pentru calcularea dozei inițiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală.</p> <ul style="list-style-type: none"> La copii și adolescenți, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcție de numărul de trombocite și modificările greutății corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutății corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni. 																												
<p>Dacă doza individuală a pacientului este ≥ 23 µg</p>	<p>Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel :</p> <table border="1" data-bbox="331 636 1344 1209"> <thead> <tr> <th>Flacon de Romiplstinum pentru o singură utilizare</th> <th>Conținutul total de romiplostimal flaconului</th> <th></th> <th>Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile</th> <th></th> <th>Cantitatea administrată și volumul</th> <th>Concentrația finală</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>125 µg</td> <td>230 µg</td> <td>+</td> <td>0,44 ml</td> <td>=</td> <td>125 µg în 0,25 ml</td> <td>500 µg/ml</td> </tr> <tr> <td>250 µg</td> <td>375 µg</td> <td>+</td> <td>0,72 ml</td> <td>=</td> <td>250 µg în 0,5 ml</td> <td>500 µg/ml</td> </tr> <tr> <td>500 µg</td> <td>625 µg</td> <td>+</td> <td>1,2 ml</td> <td>=</td> <td>500 µg în 1 ml</td> <td>500 µg/ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>Concentrația rezultată este 500 µg/ml.</p> <p>Volumul care trebuie administrat (ml) = Doza individuală a pacientului (µg)/500 µg/ml</p> <p>(A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml)</p>	Flacon de Romiplstinum pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostimal flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală	125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg în 0,25 ml	500 µg/ml	250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg în 0,5 ml	500 µg/ml	500 µg	625 µg	+	1,2 ml	=	500 µg în 1 ml	500 µg/ml
Flacon de Romiplstinum pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostimal flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală																							
125 µg	230 µg	+	0,44 ml	=	125 µg în 0,25 ml	500 µg/ml																							
250 µg	375 µg	+	0,72 ml	=	250 µg în 0,5 ml	500 µg/ml																							
500 µg	625 µg	+	1,2 ml	=	500 µg în 1 ml	500 µg/ml																							
<p>Dacă doza individuală a pacientului este < 23 µg</p>	<p>Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel</p> <table border="1" data-bbox="331 1461 1265 1835"> <thead> <tr> <th>Romiplastinu m în flacon cu o singură utilizare</th> <th>Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit</th> <th>Concentrația după diluare</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>125 µg</td> <td>1,38 ml</td> <td>125 µg/ml</td> </tr> <tr> <td>250 µg</td> <td>2,25 ml</td> <td>125 µg/ml</td> </tr> </tbody> </table>	Romiplastinu m în flacon cu o singură utilizare	Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit	Concentrația după diluare	125 µg	1,38 ml	125 µg/ml	250 µg	2,25 ml	125 µg/ml																			
Romiplastinu m în flacon cu o singură utilizare	Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit	Concentrația după diluare																											
125 µg	1,38 ml	125 µg/ml																											
250 µg	2,25 ml	125 µg/ml																											

	500 µg	3,75 ml	125 µg/ml	
	<p>Concentrația rezultată este 125 µg/ml.</p> <p>Volumul care trebuie administrat (ml) = Doza individuală a pacientului (µg)/125 µg/ml (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml)</p>			
Exemplu	<p>În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de inițiere este 1 µg/kg de romiplostim.</p> <p>Doza individuală a pacientului (µg) = 10 kg x 1 µg/kg = 10 µg</p> <p>Întrucât doza este < 23 µg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte. Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise. Concentrația rezultată este 125 µg/ml.</p> <p>Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 µg/125 µg/ml = 0,08 ml</p>			

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 µg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 µg/kg nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor ($\times 10^9/\text{l}$)	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 µg/kg
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 µg/kg
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/\text{l}$, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 µg/kg

Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub $50 \times 10^9/l$ după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ($200 \times 10^9/l$) și întreruperea tratamentului ($400 \times 10^9/l$), conform raționamentului clinic.

IV. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de $10 \mu g/kg$ romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic)

2. eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate

3. semne clinice și biologice de insuficiență hepatică

4. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

5. necomplianța pacientului.

V. PRESCRIPTORI:

Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică (din unitățile sanitare nominalizate pentru derularea subprogramului).”

“DCI:ICATIBANTUM

1. Definiție

Angioedemul ereditar (AEE) este o boală genetică, rară, debilitantă și cu potențial letal. Este cauzat, în majoritatea cazurilor, de deficiența de C1-inhibitor esterază (C1-INH).

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

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

Între atacuri pacientul este asimptomatic. Numărul atacurilor poate varia de la un atac pe an la 2-3 atacuri pe lună. Durata atacurilor este de 2-5 zile. Calitatea vieții acestor pacienți este profund alterată.

2. Diagnostic

Diagnosticul de AEE se suspicionează pe baza anamnezei familiale (pozitivă în 75% din cazuri, 25% fiind mutații spontane), a simptomelor caracteristice bolii și este confirmat prin examenul de laborator.

Diagnosticul tipului 1 și 2 de AEE se stabilește prin valori scăzute sub 50% față de valoarea minimă a normalului a C1-INH activitate. În AEE de tip 1 C1-INH proteina este scăzută, iar în tipul 2 este normală sau crescută. Nu există diferențe de manifestare clinică între cele două tipuri.

3. Indicații terapeutice

Icatibant este un antagonist de receptor de bradikinină B2 indicat pentru tratamentul atacului de angioedem ereditar prin deficiență de C1 inhibitor esterază la pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste.

4. Criterii de includere în tratament

În programul național de tratament cu Icatibant al atacurilor de AEE se vor include pacienții adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani și peste cu diagnosticul confirmat de AEE de către Centrul de Referință/Pilot de AEE și înregistrați în Registrul Național de AEE. Scrisoarea medicală eliberată de Centrul de Referință/Pilot va fi înnoită anual, cu ocazia vizitei anuale obligatorii.

5. Criterii de excludere din tratament

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

Se recomandă precauție la pacienții cu boală cardiacă ischemică acută și accident vascular cerebral recent.

Nu există date clinice disponibile privind utilizarea Icatibant la gravide și lăuze. În timpul sarcinii Icatibant trebuie utilizat doar dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt (de exemplu, pentru tratamentul edemului laringian cu potențial letal), în absența disponibilității concentratului de C1-INH.

Nu se cunoaște dacă Icatibant se excretă în laptele matern, dar femeilor care alăptează și doresc să utilizeze Icatibant li se recomandă să nu alăpteze 12 ore după tratament.

În rarele cazuri în care răspunsul la Icatibant nu este satisfăcător și necesită repetarea exagerată a dozelor, este necesară revizuirea indicației

6. Mod de administrare

Icatibant se administrează subcutanat, de preferință în zona abdominală.

Icatibant poate fi autoadministrat sau administrat de către persoana care asigură îngrijirea pacientului, după instruirea prealabilă de către medic sau asistent medical.

Se recomandă ca prima administrare și prima autoadministrare să fie efectuată sub supraveghere medicală.

Pacientul va fi instruit cu privire la păstrarea corectă a medicamentului (între 2 și 25°C).

7. Doze

Doza recomandată la pacienții adulți este de 30 mg Icatibant administrat lent subcutanat (o seringă preumplută).

În unele cazuri, doza de Icatibant se poate repeta, doza maximă pe zi fiind de 3 seringi a 30 mg.

Doza recomandată de Icatibant în funcție de greutatea corporală la copii și adolescenți (cu vârsta între 2 și 17 ani) este prezentată în tabelul 1 de mai jos:

Greutate corporală	Doza (volumul injecției)
12 kg - 25 kg	10 mg (1,0 ml)
26 kg - 40 kg	15 mg (1,5 ml)
41 kg - 50 kg	20 mg (2,0 ml)
51 kg - 65 kg	25 mg (2,5 ml)
>65 kg	30 mg (3,0 ml)

8. Monitorizare tratamentului

O dată pe an tratamentul fiecărui pacient va fi vizat la Centrul de Referință prin evaluarea jurnalului, eliberat de Centrul de Referință/Pilot de AEE.

În caz de edem de căi respiratorii superioare (laringian) pacientul necesită supraveghere medicală atentă într-un serviciu de urgență timp de 24 de ore datorită impredictibilității evoluției severității obstrucției.

Intubarea traheală, traheotomia și alte tratamente eficiente în atacul de AEE (C1-INH esterază umană, recombinantă sau plasma proaspăt congelată) se iau în considerare în cazul edemului progresiv al căilor aeriene superioare care nu răspunde la Icatibant.

9. Prescriptori

Icatibant este prescris de medicii din specialitățile alergologie, dermatologie, pediatrie, medicină internă și medicii de familie, numai pe baza scrisorii medicale de la Centrul de Referință/Pilot de AEE.

Inițial, pacientului cu mai multe atacuri pe an i se vor prescrie 3 seringi de Icatibant. Prescripțiile ulterioare se vor efectua individualizat prin dovedirea utilizării

primelor două doze și prin notarea de către pacient în jurnalul propriu a datei și orei administrării, localizării atacului și lipirea etichetei medicației.”

„DCI:IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- sindroame de imunodeficiență primară:

- agamaglobulinemie și hipogamaglobulinemie congenitale
- imunodeficiență comună variabilă (IDCV)
- imunodeficiență severă combinată
- deficite de subclasă IgG
- deficite anticorpice specifice

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

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

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

SELECȚIA PACIENȚILOR

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

Administrarea subcutanată a imunoglobulinei este recomandată la pacienții care:

-au prezentat reacții adverse severe la administrarea intravenoasă

-au abord venos dificil

-administrarea intravasculară oferă fluctuații mari ale nivelelor serice de imunoglobulină, și în consecință prezintă infecții frecvente și/sau necesită administrare mai frecventă

-prezintă manifestări clinice care fac dificilă deplasarea la spital

-au o profesie sau un regim de viață care nu permite prezența lunară la spital pentru administrarea intravasculară

-solicită această cale de administrare

Alegerea administrării subcutanate se face de comun acord între medicul curant cu experiență în tratamentul imunodeficiențelor primare și pacient / părintele sau tutorele legal al pacientului și

numai după ce pacientul / îngrijitorul pacientului a dovedit că este eligibil pentru acest tip de tratament.

Eligibilitatea pacientului

Pacientul sau cel care îngrijește pacientul trebuie să fie capabil din punct de vedere fizic și psihologic să administreze imunoglobulina subcutanată (IgSC). Pentru aceasta, pacientul / îngrijitorul trebuie :

- Să înțeleagă și să respecte importanța depozitării și manipulării corecte a medicamentului
- Să înțeleagă și să respecte care este echipamentul necesar pentru transportul IgSC
- Să deprindă modul de utilizare a materialelor consumabile (ace, catetere, seringi)
- Să știe să aleagă locul corect pentru administrare și să efectueze corect administrarea IgSC
- Să înțeleagă corect doza care trebuie administrată
- Să respecte regulile de asepsie
- Să știe să insere acul, să verifice prezența sângelui și ce trebuie făcut în acest caz
- Să noteze informațiile legate de administrare (doza, locul de administrare și numărul acestora, timp de administrare)
- Să înțeleagă metoda “împingerii” ca metodă alternativă în cazul în care pompa nu poate fi folosită
- Să știe ce efecte adverse pot apărea și ce trebuie făcut în cazul apariției lor
- Să înțeleagă importanța notării și raportării efectelor adverse legate de tratament
- Să revină la timp în clinică pentru evaluare și pentru a ridica prescripția medicală ce se va elibera prin farmacia unitatii sanitare prin care se deruleaza programul

Contraindicații ale administrării IgSC

- Anafilaxie sau reacții sistemice severe la administrarea de imunoglobulină
- Leziuni cutanate extinse (psoriazis, eczemă)
- Trombocitopenie severă cu manifestări hemoragice
- Afectarea capacității de a înțelege
- Dexteritate manuală scăzută, tremor, scăderea capacității de prehensiune, vedere mult scăzută

Încetarea administrării IgSC

- la cererea pacientului / tutorelui legal
- pacient necompliant
- evoluție nefavorabilă a bolii în ciuda administrării corecte a IgSC
- reații severe la locul de administrare
- unul sau mai multe criterii menționate la contraindicații ale administrării IgSC

TRATAMENT:

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

Administrarea subcutanată se inițiază în spital după ce pacientul / îngrijitorul a semnat acordul cu privire la administrarea subcutanată. Când medicul inițiator este sigur că pacientul / îngrijitorul și-a însușit tehnica de administrare subcutanată (de obicei după 4 administrări), administrarea imunoglobulinei poate fi efectuată la domiciliu. Controlul în clinică va avea loc periodic, la 3 luni sau oricând la solicitarea pacientului sau a celui care îngrijește pacientul.

Scheme de administrare

Doza va fi individualizată pentru fiecare pacient în funcție de răspunsul farmacocinetic și clinic, astfel încât pacientul să fie liber de infecții.

- A. Dacă pacientul este în tratament cu imunoglobulină de administrare intravenoasă (IgIV), este indicat ca trecerea la administrarea IgSC să se inițieze după atingerea nivelurilor serice optime de Ig. Trecerea de la administrarea intravenoasă la cea subcutanată se efectuează la 1 săptămână de la ultima administrare intravenoasă. Doza lunară de IgSC este identică cu cea administrată pe cale intravenoasă. Pentru administrarea subcutanată, această doză se va divide în patru și se va administra săptămânal. Este posibil ca în timp, doza de IgSC care asigură starea liberă de infecții a pacientului să scadă datorită administrării mai frecvente și a menținerii unor nivele plasmatiche mai constante.
- B. Dacă pacientul este nou-diagnosticat și optează pentru IgSC, administrarea acesteia se va face astfel:
 - se administrează o doză de încărcare de 0,1g/kg/doză 4-5 zile consecutiv

- după atingerea stării de echilibru a concentrațiilor de IgG, se administrează doze de întreținere la intervale repetate (de obicei săptămânal), pentru a atinge o doză lunară totală de aproximativ 0,4-0,8 g/kg (de regulă 80 până la 100 mg/kg corp)
- ajustarea dozelor și a intervalului dintre administrări se face în funcție de nivelul concentrației minime plasmatice și de frecvența infecțiilor.

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

Mod de administrare:

o Calea subcutanată:

- Perfuzia subcutanată se realizează cu ajutorul pompei de perfuzare
- doza poate fi administrată în mai multe locuri.
- viteza inițială de perfuzare este de 10 ml/oră/ pompă de perfuzare.
- viteza de perfuzare poate fi crescută treptat cu câte 1 ml/oră/ pompă de perfuzare, la interval de trei până la patru săptămâni.
- viteza de administrare recomandată trebuie respectată cu strictețe.
- când se administrează doze mari, se recomandă administrarea de doze divizate, în mai multe locuri
- dimensiunea acelor folosite depinde de vârstă și de grosimea țesutului adipos, variind de la un diametru de 24-27 și o lungime de 4-6mm pentru sugari, la un diametru de 23-25 și o lungime de 9-15mm în cazul adulților.

o Calea intramusculară:

- Se utilizează în cazuri excepționale, în care nu este posibilă administrarea subcutanată;
- Intramuscular vor fi administrate doze mai mici de imunoglobulină care nu vor asigura nivelele plasmatice dorite de Ig
- Administrarea intramusculară se va face numai de către personal medical calificat

Monitorizarea în cursul administrării în spital

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

- înainte de administrare

-la încheierea administrării

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

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

Locul de administrare a IgSC

Cel mai frecvent loc de administrare a IgSC este partea inferioară a abdomenului, la distanță de cel puțin 5 cm de ombilic. De asemenea se poate administra la nivelul coapselor sau brațelor.

(Figura 1)

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

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

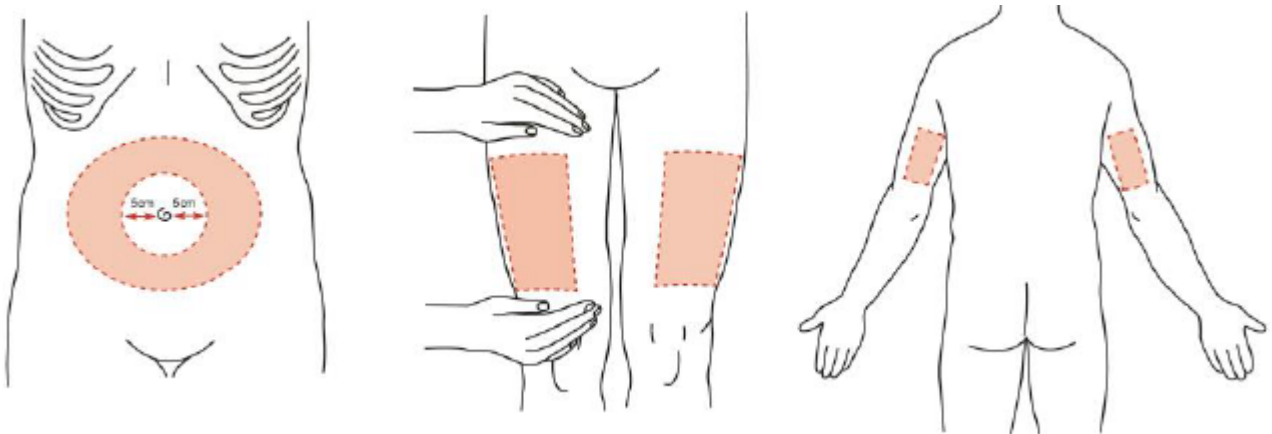


Figura 1. Locuri de administrare a IgSC

Modalitatea de administrare a IgSC

Administrarea IgSC se va face în conformitate cu autorizația de punere pe piață pentru fiecare produs. Se vor respecta criteriile care se referă la doza uzuală, viteza inițială de infuzie/pompa, ritmul de creștere a vitezei de infuzie, doza maximă administrată, volumul maxim/loc de injectare și atenționările speciale pentru pacienții cu anumite restricții. IgSC nu se vor injecta intravenos.

Tabelul 1. Managementul unor probleme legate de administrarea subcutanată

Reacție la locul de injectare (paloare, roșeață, prurit, disconfort, tumefacție)	-Evaluati alergiile la leucoplast – utilizați leucoplast hipoalergenic -Evaluati diametrul acului – alegeți un ac corespunzător volumului de infuzat
---	---

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

CONTRAINDICAȚII :

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Nu se administrează intravenos.
- Nu se administrează intramuscular în caz de trombocitopenie severă sau alte tulburări ale hemostazei.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- Administrarea accidentală într-un vas sanguin poate determina apariția șocului.

- Imunoglobulina umană normală nu asigură protecție împotriva hepatitei A.

- Administrarea de vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

o Administrarea de imunoglobulină umană normală poate diminua eficacitatea vaccinurilor cu virus viu atenuat, cum sunt vaccinurile împotriva rujeolei, rubeolei, parotiditei epidemice și varicelei, pentru o perioadă între 6 săptămâni și 3 luni.

o După administrarea acestui medicament, trebuie să treacă un interval de 3 luni înainte de vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate.

o În cazul rujeolei, această perioadă de diminuare a eficacității vaccinului poate persista până la un an; ca urmare, la pacienții cărora li se administrează vaccin rujeolic trebuie să se verifice titrul anticorpilor.

- Interferența cu testele serologice.

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

Copii și adolescenți

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

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

REAȚII ADVERSE:

Reacțiile adverse la imunoglobulina umană normală sunt rare.

Anumite reacții adverse pot apărea mai frecvent:

- în cazul pacienților cărora li se administrează pentru prima dată imunoglobulină umană normală sau,
- când medicamentul conținând imunoglobulina umană normală este schimbat sau
- când tratamentul a fost întrerupt pentru mai mult de opt săptămâni.

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

Prevenirea potențialelor complicații:

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

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

- pacienții care nu au mai fost tratați cu imunoglobulină umană normală, pacienții cărora li s-a schimbat medicamentul cu un medicament alternativ sau atunci când a trecut un interval lung de timp de la ultima administrare, trebuie monitorizați în timpul primei administrări și în prima oră după prima administrare
- toți ceilalți pacienți trebuie monitorizați timp de cel puțin 20 minute după administrare.

Reacțiile de hipersensibilitate:

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

- În cazuri rare, imunoglobulina umană normală poate determina o scădere a tensiunii arteriale cu reacție anafilactică, chiar și la pacienți care au tolerat anterior tratamentul cu imunoglobulină umană normală; suspicionarea unor reacții de tip alergic sau anafilactic impune întreruperea imediată a administrării; în caz de șoc, va fi aplicat tratamentul medical standard.

Tromboembolism.

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

- La pacienții cu factori cunoscuți de risc pentru evenimente trombotice (vârstă înaintată, hipertensiune arterială, diabet zaharat și antecedente de maladii vasculare sau episoade trombotice, tulburări trombofilice ereditare sau dobândite, perioade prelungite de imobilizare, hipovolemie severă, maladii care cresc vâscozitatea sângelui) trebuie să fie luate măsuri de precauție.

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

- Pacienții trebuie hidratați suficient, înainte de administrarea imunoglobulinelor.

În cazul apariției efectelor adverse la administrarea la domiciliu măsurile recomandate sunt indicate în Tabelul 3.

Tabelul 3. Managementul efectelor adverse la domiciliu

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

PRESCRIPTORI:

- Medici specialiști din unitățile sanitare care derulează **Programul Național de Tratament pentru Boli Rare pentru** sindroame de imunodeficiență primară”

DCI: BRENTUXIMAB

VEDOTIN INDICATII

TERAPEUTICE:

- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- Tratamentul pacienților **adulți** cu **limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:**
 - o **după transplant** de celule stem autologe (TCSA) sau
 - o **după cel puțin două tratamente** anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament
- Tratamentul pacienților **adulți** cu **LH CD30+** care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA.**
- Tratamentul pacienților **adulți** cu **limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.**
- Tratamentul pacienților **adulți** cu **limfom cutanat cu celule T CD30+(LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior.**

II. DIAGNOSTIC:

Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea **clasificării OMS** dintr-un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

- **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezența **celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS)** reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce **detecția de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30)** este necesară pentru diagnosticul **NLPHL**. Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor **investigații paraclinice și de laborator obligatorii**, necesare indicației terapeutice:

- **computer tomografie** al toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
 - **tomografie cu emisie de pozitroni de referință** (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi și ca stadializare (în funcție de accesibilitate)
 - datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune **biopsia de măduvă osoasă**;
 - **hemograma, proteina C reactiva, fosfatazei alcalina serica, lactat dehidrogenaza, enzimele hepatice și albumina**, sunt obligatorii;
 - testări privind prezența **virusurilor hepatice B, C și HIV** sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A);
 - **stadializarea** se realizează conform **clasificării Ann Arbor** în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);
 - testarea **funcțiilor cardiace și pulmonare** anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
 - chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent **fertilitatea**, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un **expert hematopatolog** care să confirme diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).
 - **Pentru diagnosticul și clasificarea PLC** (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanți factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

III.CRITERII DE INCLUDERE:

- Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractar,**
 - o **după TCSA** (transplant de celule stem autologe),
 - o **după cel puțin două tratamente** anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament
- Pacienți **adulți** cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:**
 - o pacienții care nu au obținut remisiunea completă după terapia de prima linie
 - o pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de prima linie
 - o pacienții care au la recădere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recăderea este după 12 luni de la răspunsul terapeutic complet).
- **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**
- **Limfom cutanat cu celule T CD30+(LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior**

IV.CRITERII DE EXCLUDERE:

- **hipersensibilitate** la Brentuximab vedotin;
- **administrarea concomitentă de bleomicină** și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară

V.TRATAMENT:

DOZE:

- **LH netratat anterior**
 - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.

- Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toți pacienții cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.
- **LH recidivat sau refractar**
 - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.
 - Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerate.
- **LH cu risc de recidivă sau progresie**
 - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
 - Tratamentul cu ADCETRIS trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.
- **LACMs recidivat sau refractar**
 - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
 - Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.
- **LCCT**
 - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
- Doza terapeutică recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă și/sau cu insuficiență hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
- Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentrația flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.

- Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

- Doza trebuie administrată cu **întârziere dacă se manifestă neutropenie** în timpul tratamentului:
 - se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ($< \text{LIN} - 1.500/\text{mm}^3$; $< \text{LIN} - 1,5 \times 10^9/\text{l}$) sau grad 2 ($< 1.500 - 1000/\text{mm}^3$; $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea devine \leq grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ($< 1.000 - 500/\text{mm}^3$; $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$) sau 4 ($< 500/\text{mm}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$). Se consideră factorii de creștere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienții care manifestă neutropenie de Gradul3 sau Gradul4.
 - LIN=limita inferioara a valorilor normalului
- **Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică** în timpul tratamentului:
 - se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea \leq grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene);
 - se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

DURATA TRATAMENTULUI:

- Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
- La pacienții cu **LH netratat anterior** se administrează în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.
- Pacienților cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare

ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri și până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)

- La pacienții cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.
- Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- Pacienții trebuie **monitorizați cu atenție** pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția **leucoencefalopatiei multifocale progresivă** (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se intrerupe definitiv tratamentul.
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.
- Monitorizarea funcției pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienții trebuie tratați corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea apariției de posibile infecții grave și oportuniste.
- Au fost raportate reacții imediate și întârziate datorate perfuziei (IRR), cât și reacții anafilactice. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după perfuzie. Dacă apare o reacție

anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat și permanent și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

- Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Pacienții cu tumoră cu proliferare rapidă și masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
- Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforație și hemoragie)
- Monitorizarea funcției hepatice; funcția hepatică trebuie testată înaintea inițierii tratamentului și trebuie monitorizată în mod curent la pacienții tratați cu brentuximab vedotin. Pacienții care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
- Monitorizarea cu atenție a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masa corporeal crescut.
- Atenție în cazul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
- Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potențial pentru făt.
- Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la acest tratament, având în vedere un risc potențial al alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

OPRIREA TRATAMENTULUI cu Brentuximab vedotin:

- **decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul **intoleranței la tratament, a complianței foarte scăzute, a toxicității majore sau progresiei de boală** (lipsă răspuns);

VI PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicala

„DCI: **PEMBROLIZUMABUM**

A. Cancerul pulmonar

I. Indicații

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

- în asociere cu Pemetrexed și chimioterapie pe baza de saruri de platina, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.

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

II. Criterii de includere:

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

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

- Cu toate acestea, pacienții aflați în prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*) non-epidermoid, metastatic, cu expresia PDL 1 $\geq 50\%$, sunt eligibili în egala măsură la Pembrolizumab în monoterapie sau la Pembrolizumab în asociere cu chimioterapia, ținând cont de absența datelor de comparație directă între cele două strategii, și de rezultatul unei comparații indirecte pe baza datelor individuale care nu a arătat diferență semnificativă între cele două strategii în termeni ai eficacității.

- Alegerea tratamentului pentru acești pacienți trebuie să fie ghidată de profilul de tolerabilitate mai favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea Pembrolizumab cu chimioterapia
- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2

III. Criterii de excludere

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

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doza:

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

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariția unor noi leziuni de

dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

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

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

V. Monitorizarea tratamentului

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

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

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

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

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

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

adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

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

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

Pneumonită mediată imun

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

Colită mediată imun

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

Hepatită mediată imun

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

Nefrită mediată imun

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

Endocrinopatii mediate imun

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

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

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

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

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără

utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea trepată a corticoterapiei (vezi pct. 4.2 și 4.8). Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Reacții asociate administrării în perfuzie :

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

Alte reacții adverse mediate imun:

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

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

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

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică, trebuie

evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului

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

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

B. Melanom malign

I. Indicație

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

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

II. Criterii de includere:

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

III. Criterii de excludere

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Insuficiență renală severă

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții
- Sarcina și alăptare
- Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc).
- *Metastaze active la nivelul SNC; status de performanță ECOG >2; infecție HIV, hepatită B sau hepatită C; boli autoimune sistemice active; boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi; antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali; pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor și cei cu antecedente de reacții adverse severe mediate imun, definite ca orice tip de toxicitate de grad 4 sau toxicitate de grad 3 care necesită tratament cu corticosteroizi (> 10 mg/zi prednison sau echivalent) cu durata de peste 12 săptămâni. * (*vezi observația de mai jos)*
- **Observatie: după o evaluare atentă a riscului pentru efecte secundare / agravare a co-morbiditatilor, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate. Fiecare caz va fi evaluat și apreciat individual de către medical curant.**

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doza:

Pembrolizumab în monoterapie - doza recomandată este de 200mg, administrată sub formă unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni.

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

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

cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii.

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

Modificarea dozei:

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

moderată sau severă. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

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

Cele mai grave reacții adverse raportate au fost reacțiile adverse mediate imun și reacțiile severe asociate administrării în perfuzie

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

În cazul în care se suspectează apariția de reacții adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze.

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

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

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

Pneumonită mediată imun

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

Colită mediată imun

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

Hepatită mediată imun

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

Nefrită mediată imun

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

Endocrinopatii mediate imun

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

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

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

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

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea modificărilor funcției tiroidiene (la momentul inițierii tratamentului, periodic pe durata acestuia și în funcție de starea clinică) și a semnelor clinice și a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de

tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la remisia de grad ≤ 1 . Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea trepată a corticoterapiei. Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Reacții asociate administrării în perfuzie :

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

Alte reacții adverse mediate imun:

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

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

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

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri,

nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 8 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica se va avea in vedere întreruperea tratamentului

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

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

„DCI: BLINATUMOMABUM

INDICATII: leucemie acuta limfoblastica (LAL)

CRITERII INCLUDERE IN TRATAMENT:

- Copii si adolescenti cu vârsta de minim 1 an cu **leucemie acuta limfoblastica (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidiva după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidiva după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.**
- Pacientii **adulti** cu **leucemie acuta limfoblastica cu precursor de celula B, refractara sau recidivanta, cu cromozom Philadelphia negative**

CONTRAINDICATII:

- Hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipienti
- Alaptare (in timpul si cel putin 48 ore dupa incheierea tratamentului)

TRATAMENT

- Tratamentul se initiaza sub indrumarea si supravegherea unui medic cu experienta in tratamentul bolilor hematologice
- La initierea tratamentului se recomanda spitalizarea pentru cel puțin primele 9 zile in cazul ciclului 1 si pentru cel puțin primele 2 zile din ciclul al 2-lea
- La pacientii cu antecedente/prezenta unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomanda spitalizarea pentru minimum primele 14 zile in cazul ciclului 1; durata spitalizarii din ciclul 2 se stabileste pe baza tolerantei din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomanda prudenta deoarece s-au inregistrat cazuri de aparitie tardiva a evenimentelor neurologice in al 2-lea ciclu
- Pentru toate ciclurile subsecvente la initiere si reinitiere (ex:intreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomanda supravegherea de catre un medic cu experienta/spitalizare

Doze si mod de administrare:

- Pacientii pot primi 2 cicluri de tratament
- Un singur ciclu de tratament consta din 28 de zile (4 saptamani) de perfuzie continua
- Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fara trataemnt de 14 zile (2 saptamani)

- Pacienții care au obținut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare
 - RC (remisiune completă): $\leq 5\%$ blasti în maduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a număratorilor sanguine (Trombocite $> 100.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 1.000/\text{mmc}$)
 - RCh* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială): $\leq 5\%$ blasti în maduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a număratorilor sanguine (Trombocite $> 50.000/\text{mmc}$ și neutrofile $> 500/\text{mmc}$)
- **Doza recomandată** este în funcție de greutatea pacientului:

Greutate corporală pacient	Ciclul 1		Interval liber 2 săptămâni (zilele 29 – 42)	Ciclul 2 și ciclurile subsecvente (ziua 1 – 28)	Interval liber 2 săptămâni (zilele 29 – 42)
	Doza inițială Ziua 1 – 7	Doza subsecventă Ziua 8 - 28			
Mai mare sau egală cu 45kg (doza fixă)	9 mcg/zi – perfuzie continuă	28 mcg/zi - perfuzie continuă		28 mcg/zi – perfuzie continuă	
Mai mică de 45kg (doza bazată pe SC)	5 mcg/m ² /zi - perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg/zi)	15 mcg/m ² /zi - perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi)		15 mcg/m ² /zi - perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi)	

Pungile de perfuzie se pregătesc pentru administrarea timp de 24,48,72 sau 96 ore conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului

- **Premedicație și medicație adjuvantă:**
 - **La adulți** : 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înainte de începerea fiecărui ciclu terapeutic

- **La copii si adolescenti:** 10 mg/m² dexametazonă (a nu se depăși 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării BLINCYTO (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m² dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute de la începerea administrării BLINCYTO (ciclul 1, ziua 1).
- Tratament antipiretic (ex.paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecarui ciclu terapeutic
- Profilaxia cu chimioterapie intratecală, inaintea și în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central
- **Tratamentul pre-faza pentru pacienții cu masa tumorală mare** (blaști leucemici ≥50% în măduva osoasă sau > 15.000/mm³ în sângele periferic):
 - Dexametazona (a nu se depăși 24mg/zi)
- **Ajustarea dozelor**
 - Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariției unor toxicități severe (grad 3) sau amenințătoare de viață (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor enzimelor hepatice și oricare alte toxicități relevante clinic.
 - Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depășește 7 zile, se continuă același ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte și după întreruperea tratamentului
 - Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou
 - Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a se rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatumomab (excepție cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*	Recomandare pentru pacienti cu greutatea \geq 45kg	Recomandare pentru pacienti cu greutatea < 45kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se intrerupe Blinatumomab până la rezolvare si se reincepe cu doza de 9 mcg/zi; se creste doza la 28 mcg/zi după 7 zile daca toxicitatea nu reapare	Se intrerupe Blinatumomab până la rezolvare si se reincepe cu 5 mcg/m ² /zi; se creste doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile daca toxicitatea nu reapare
	Grad 4	Se intrerupe permanent tratamentul	Se intrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se intrerupe permanent tratamentul daca apare mai mult de un episod de convulsii.	Se intrerupe permanent tratamentul daca apare mai mult de un episod de convulsii.
	Grad 3	Se intrerupe pana la nu mai mult de grad 1 (usor) si pentru cel puțin 3 zile apoi se reincepe cu doza de 9 mcg/zi; se creste doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reinițiere, se administreaza premedicatie cu 24 mg dexamentazonă; apoi se reduce treptat dexamentazona in 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau daca rezolvarea toxicitatii dureaza mai mult de 7 zile, se intrerupe permanent tratamentul	Se intrerupe pana la nu mai mult de grad 1 (usor) si pentru cel puțin 3 zile apoi se reincepe cu doza de 5 mcg/m ² /zi; se creste doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m ² /zi, sau daca rezolvarea toxicitatii dureaza mai mult de 7 zile, se intrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se intrerupe permanent tratamentul	Se intrerupe permanent tratamentul

Creșterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se intrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (usor) apoi se reincepe cu doza de 9 mcg/zi. Se crește doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Dacă sunt relevante clinic, se intrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (usor) apoi se reincepe cu doza de 5 mcg/m ² /zi. Se crește doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se intrerupe permanent tratamentul.	Se intrerupe permanent tratamentul.
Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se intrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (usor) apoi se reincepe cu doza de 9 mcg/zi. Se crește doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Se intrerupe până la nu mai mult de grad 1 (usor), apoi se reincepe cu doza de 5 mcg/m ² /zi; se crește doza la 15 mcg/m ² /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se intrerupe permanent tratamentul	Se intrerupe permanent tratamentul

* Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0. Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viața pacientului.

○ **Mod de administrare:**

Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.

Manipularea și prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor din RCP

Blinatumomab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conțină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine

- Doza terapeutică la pacienții cu greutate corporală egală sau mai mare de 45 de kg **de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi**, respectiv pacienții cu

greutate corporala mai mica de 45 de kg de **5 mcg/m²/zi sau 15 mcg/m²/zi** trebuie administrata prin infuzarea unei cantitati totale de 240ml de solutie de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:

- 10 ml/ora pentru durata de 24 ore
- 5 ml/ora pentru o durata de 48 ore
- 3,3 ml/ora pentru o durata de 72 ore
- 2,5 ml/ora pentru o durata de 96 ore

ATENIONARI si PRECAUTII

Siguranța și eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu există date pentru copii < 7 luni.

- **Evenimente neurologice**

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

- **Infecții.**

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

- **Sindromul de eliberare de citokine**

- Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de elibere de citokine: febra, astenie, cefalee, hipotensiune arteriala, cresterea bilirubinei totale, greata
- Timpul mediu pana la debut a fost de 2 zile
- Monitorizare atenta
- **Reactiile de perfuzie**
 - In general rapide, aparand in 48 ore dupa initierea perfuziei
 - Uneori aparitie intarziata sau in ciclurile ulterioare
 - Monitorizare atenta, in special in timpul initierii primului si celui de-al doilea ciclu de tratament
- **Sindromul de liza tumorală**
 - Poate fi amenintator de viata
 - Masuri profilactice adecvate (hidratare agresiva si terapie uricozurica) si monitorizare atenta a functiei renale si a balantei hidrice in primele 48 ore dupa prima perfuzie
- **Imunizari**
 - Nu se recomanda vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel putin 2 saptamani de la inceperea tratamentului, in timpul tratamentului si pana la recuperarea limfocitelor B la valori normale dupa primul ciclu de tratament
 - Datorită potențialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuți ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuții trebuie monitorizați pentru scăderea numărului de celule B și vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale

PRESCRIPTORI:

- Initierea tratamentului la adulti se face de catre medicii din specialitatea hematologie. Continuarea tratamentului la adulti se face de catre medicul hematolog.
- Initierea tratamentului la copii si adolescenti <18 ani se face de catre medici pediatri cu supraspecializare in hemato-oncologie pediatria/oncologie pediatria sau competenta in oncopediatrie, sau atestat de studii complementare in

oncologie si hematologie pediatria sau medic cu specialitatea oncologie si hematologie pediatria

Continuarea tratamentului la copii si adolescenti <18 ani se face de catre catre medici pediatri cu supraspecializare in hemato-oncologie pediatria/oncologie pediatria sau competenta in oncopediatrie, sau atestat de studii complementare in oncologie si hematologie pediatria sau medic cu specialitatea oncologie si hematologie pediatria”.

“DCI: DASATINIBUM

Indicatie:

1. Leucemia mieloida cronica (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
2. Leucemia acuta limfoblastica (LAL) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+)
3. La copii si adolescenti nou diagnosticati cu Leucemia mieloida cronica Ph+ in faza cronica (LMC Ph+), sau cu LMC Ph+ cu rezistenta sau intoleranta la terapii anterioare, inclusive Imatinib.

Criterii de includere:

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticati.
- cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare
- cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare.

Dasatinibum este indicat pentru tratamentul pacienților copii si adolescenti:

- cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) în fază cronică, nou diagnosticati.
- cu LMC Ph+ în fază cronică, cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv Imatinib.

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Tratament:

A. Doze:

- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg dasatinib o dată pe zi, administrată oral.
- Doza inițială recomandată pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ este de 140 mg o dată pe zi, administrată oral

- La pacienții adulți cu LMC și LAL Ph+ care nu au obținut un răspuns hematologic sau citogenetic la doza inițială recomandată, este permisă creșterea dozei la 140 mg o dată pe zi (LMC în fază cronică) sau 180 mg o dată pe zi (LMC în fază avansată sau LAL Ph+)
- Creșterea sau scăderea dozei este recomandată pe baza răspunsului pacientului la tratament și a tolerabilității
- La copii și adolescenți doza recomandată se stabilește în funcție de greutatea corporală, recalculată la fiecare 3 luni sau mai des, dacă modificarea greutății corporale o impune.

Greutate corporală (kg)	Doza zilnică (mg)
10 până la mai puțin de 20 kg	40 mg
20 până la mai puțin de 30 kg	60 mg
30 până la mai puțin de 45 Kg	70 mg
cel puțin 45 de kg	100 mg

Următoarele creșteri ale dozei, sunt recomandate la copiii și adolescenții care nu obțin un răspuns hematologic, citogenetic și molecular la momentele de referință recomandate conform ghidurilor de tratament actuale.

Comprimat	Doza (doza maximă/zi)	
	Doza inițială	Creștere
	40 mg	50 mg
	60 mg	70 mg
	70 mg	90 mg
	100 mg	120 mg

B. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

C. Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):

- LMC în fază cronică (doză inițială 100 mg o dată pe zi) :
 - dacă numărul absolut al neutrofilelor este $< 500/\text{mmc}$ și/sau trombocitele $< 50\ 000/\text{mmc}$ se oprește tratamentul; când neutrofilele cresc $\geq 1000/\text{mmc}$ și trombocitele $\geq 50\ 000/\text{mmc}$ se reia tratamentul la doza inițială.
 - În caz de recurență, pentru al 2-lea episod se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la o doză redusă de 80 mg o dată pe zi; pentru al treilea episod, se reduce și mai mult doza, la 50 mg o dată pe zi (la pacienții nou diagnosticați) sau se oprește tratamentul (la pacienții cu rezistență sau intoleranță la terapia anterioară, inclusiv imatinib).
- LMC în fază accelerată sau blastică și LAL Ph+ (doză inițială 140 mg o dată pe zi):
 - dacă numărul absolut al neutrofilelor este $< 500/\text{mmc}$ și/sau trombocitele $< 10\ 000/\text{mmc}$ se verifică dacă citopenia e legată de leucemie (aspirat de măduvă sau biopsie);
 - dacă citopenia nu este legată de leucemie, se oprește tratamentul; când neutrofilele $\geq 1000/\text{mmc}$ și trombocitele $\geq 20\ 000/\text{mmc}$ se reia tratamentul la doza de start inițială.
 - dacă citopenia revine, se repetă pasul 1 și se reia tratamentul la doză redusă de 100 mg o dată pe zi (al doilea episod) sau 80 mg o dată pe zi (al treilea episod).
 - dacă citopenia este legată de leucemie, se ia în calcul creșterea dozei la 180 mg o dată pe zi.

- **Toxicitate nehematologica:**

- reacție adversă non-hematologică moderată, de grad 2:
 - tratamentul se intrerupe pana la rezolvarea reacției adverse; tratamentul se reia cu aceeași doză în cazul în care este prima apariție a reacției adverse și în doza redusă în cazul unei recurențe.
- reacții adverse non-hematologice severe, de grad 3 sau 4:
 - tratamentul se intrerupe pana la rezolvarea reacției adverse și poate fi reluat conform necesităților la o doză redusă în funcție de severitatea inițială a reacției adverse

Monitorizarea tratamentului :

- definirea raspunsului la tratament si monitorizarea se face conform recomandarilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- dasatinib este asociat cu retenția de fluide; monitorizare atenta a pacientilor, in special a celor >65 ani (au o probabilitate mai mare de dezvoltare a acestei reactii adverse) si gestionarea prompta a manifestarilor aparute
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu dasatinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuiesc corectate înainte de administrarea dasatinib și trebuiesc monitorizate periodic pe parcursul terapiei.
- Monitorizarea pentru depistarea precoce a instalarii hipertensiunii arteriale pulmonare.
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; testare pentru infectie VHB inaintea inceperii tratamentului; monitorizare atenta a purtatorilor de VHB pentru depistarea de semne și simptome ale infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia

Criteria de intrerupere a tratamentului:

1. Intoleranta la tratament
2. Esec terapeutic definit conform recomadarilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).

Prescriptori:

- inițierea la pacientii adulti se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz
- continuarea tratamentului la pacientii adulti se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

- inițierea la pacienții copii se face de către medicii din specialitățile oncologie – hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică
- continuarea tratamentului la pacienții copii se face de către medicii din specialitățile oncologie – hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

“DCI: NILOTINIBUM

Indicatie:

1. Leucemie mieloida cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (**Ph+**)

Criterii de includere:

Nilotinib este indicat pentru tratamentul :

- pacienților adulți și pediatrici cu leucemie mieloidă cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică, recent diagnosticată,
- leucemie mieloida cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib
- pacienți pediatrici cu leucemie mieloida cronică (LMC) cu cromozom Philadelphia, în fază cronică care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară inclusiv imatinib

Criterii de excludere de la tratament:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Tratament:

A.Doze:

- **Pacientii adulti** - doza recomandată de Nilotinib este:
 - 300 mg de două ori pe zi la pacienții recent diagnosticați cu LGC în fază cronică (tratament de primă linie),
 - 400 mg de două ori pe zi la pacienții cu LGC în fază cronică sau accelerată, care prezintă rezistență sau intoleranță la terapie anterioară (tratament de linia a doua).
- **Pacientii pediatrici** – dozele sunt individualizate în funcție de suprafața corporală (mg/m²)

- o Doza recomandată de nilotinib este de 230 mg/m² de două ori pe zi, rotunjită la cea mai apropiată doză multiplu de 50 mg (până la o doză unică maximă de 400 mg) (vezi Tabelul 1). Pot fi combinate capsule Nilotinibum de concentrații diferite pentru a se obține doza dorită.

Tabelul 1 Schema de dozare a nilotinib 230 mg/m² de două ori pe zi

Suprafață corporală (SC)	Doza în mg (de două ori pe zi)
Până la 0,32 m ²	50 mg
0,33 – 0,54 m ²	100 mg
0,55 – 0,76 m ²	150 mg
0,77 – 0,97 m ²	200 mg
0,98 – 1,19 m ²	250 mg
1,20 – 1,41 m ²	300 mg
1,42 – 1,63 m ²	350 mg
≥1,64 m ²	400 mg

*Nu există experiență privind tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta sub 2 ani.

*Nu există date la pacienții copii și adolescenți recent diagnosticați, cu vârsta sub 10 ani, și

*există date limitate la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 6 ani care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib.

- Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu terapeutic pentru pacient.
- Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza uzuală următoare prescrisă.

B. Ajustări sau modificări ale dozei:

- În cazul apariției **manifestărilor toxice hematologice** (neutropenie, trombocitopenie) care nu sunt determinate de boala poate fi necesară întreruperea temporară a tratamentului cu Nilotinib și/sau reducerea dozei (vezi tabel 1):

Tabelul
Ajustări ale dozei în caz de neutropenie și trombocitopenie

LGC în fază cronică, recent diagnosticată, în cazul administrării dozei de 300 mg de două ori pe zi și LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* < 1,0 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10⁹/l și /sau numărul de trombocite > 50 x 10⁹/l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.
CML care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib în cazul administrării dozei de 400 mg de două ori pe zi	NAN* < 0,5 x 10 ⁹ /l și/sau numărul de trombocite < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamentul cu Nilotinib trebuie întrerupt și hemoleucograma trebuie monitorizată. 2. Tratamentul trebuie reluat în decurs de 2 săptămâni după ce NAN > 1,0 x 10⁹/l și /sau numărul de trombocite > 20 x 10⁹/l. 3. Dacă valorile hemoleucogramei rămân scăzute, poate fi necesară reducerea dozei la 400 mg o dată pe zi.

* NAN = numărul absolut de neutrofile

- Dacă apar manifestări de **toxicitate non-hematologică**, moderate sau severe, semnificative clinic:
 - o trebuie întreruptă administrarea, aceasta putând fi reluată ulterior prin administrarea dozei de 400 mg o dată pe zi, după remisiunea manifestărilor toxice.
 - o dacă este adecvat din punct de vedere clinic, trebuie avută în vedere creșterea din nou a dozei la doza inițială de 300 mg de două ori pe zi la pacienții cu diagnostic recent de LGC, în fază cronică, sau la 400 mg de două ori pe zi la pacienți cu LGC care prezintă rezistență sau intoleranță la imatinib, în fază cronică și accelerată.

- **Creșteri ale valorilor lipazemiei:**
 - o în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale valorilor lipazemiei, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - o valorile lipazemiei trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.
- **Creșteri ale valorilor bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice:**
 - o în cazul creșterilor de Gradul 3-4 ale bilirubinemiei și transaminazelor hepatice, trebuie reduse dozele la 400 mg o dată pe zi sau trebuie întreruptă administrarea medicamentului.
 - o valorile bilirubinemiei și ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor hepatice trebuie **testate lunar** sau după cum este **indicat clinic**.

Monitorizarea tratamentului :

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org).
- precauție la pacienții cu tulburări cardiace relevante; monitorizare atentă pentru evidențierea unui efect asupra intervalului QTc; efectuarea unei ECG inițiale înainte de începerea tratamentului cu nilotinib precum și ulterior, periodic, pe parcursul terapiei.
- Hipokaliemia și hipomagneziemia trebuie corectate înainte de administrarea nilotinib și trebuie monitorizate periodic pe parcursul terapiei.

Criterii de intrerupere a tratamentului:

1.pacientii cu LMC Ph1+ in faza cronica, ce au fost tratati cu Nilotinib ca terapie de prima linie si au obtinut un raspuns molecular profund sustinut (MR 4.5).

Intreruperea tratamentului poate fi luata in considerare la pacientii eligibili cu LMC in faza cronica Ph1+ care au fost tratati cu nilotinib 300mg X2/zi pentru minimum 3 ani daca raspunsul molecular profund se pastreaza pentru minimum 1 an inaintea intreruperii tratamentului. Intreruperea terapiei trebuie initiata de catre un medic cu experienta in tratamentul LMC.

Intreruperea tratamentului se va face numai cu conditia asigurarii monitorizarii corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitara
 - o la 4 saptamani in primul an
 - o la 6 saptamani in al doilea an
 - o apoi la 12 saptamani
- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuata cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele raspunsului din scala internationala (IS) , cu o sensibilitate de cel putin MR4.5 ($BCR/ABL \leq 0.0032\%IS$)
- pentru pacientii care pierd MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0.01\%IS$) dar nu MMR ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0.1\%IS$) in timpul etapei de intrerupere a tratamentului , nivelul transcriptului BCR-ABL trebuie monitorizat la fiecare 2 saptamani pana cand nivelele BCR-ABL revin la un nivel intre MR4 si MR4.5. Pacientii care isi mentin nivelele BCR-ABL intre MMR si MR4 pentru minimum 4 masuratori consecutive se pot intoarce la orarul original de monitorizare.
- Pacientilor care pierd MMR trebuie sa li se reinitieze tratamentul in decurs de 4 saptamani de cand s-a detectat pierderea remisiunii. Terapia cu nilotinib trebuie reinstita cu o doza de 300mgX2/zi sau cu o doza redusa de 400mg/zi daca pacientul a utilizat o doza redusa inaintea intreruperii terapiei. Pacientilor carora li se reinitiaza tratamentul cu nilotinib trebuie sa li se monitorizeze nivelul de transcript lunar pana cand se restabileste MMR si apoi la 12 saptamani

2.pacientii cu LMC Ph1+ in faza cronica, ce au fost tratati cu Nilotinib dupa o terapie anterioara cu imatinib si au obtinut un raspuns molecular profund sustinut (MR 4.5).

Intreruperea tratamentului poate fi luata in considerare la pacientii eligibili cu LMC in faza cronica Ph1+ care au fost tratati cu nilotinib pentru minimum 3 ani daca raspunsul molecular profund se pastreaza pentru minimum 1 an inaintea intreruperii tratamentului. Intreruperea terapiei trebuie initiata de catre un medic cu experienta in tratamentul LMC.

Intreruperea tratamentului se va face numai cu conditia asigurarii monitorizarii corecte ulterioare:

- Nivelul transcriptului + hemoleucograma cu formula leucocitara
 - a. la 4 saptamani in primul an
 - b. la 6 saptamani in al doilea an

c. apoi la 12 saptamani

- monitorizarea nivelului transcriptului trebuie efectuata cu test diagnostic cantitativ raportat la nivelele raspunsului din scala internationala (IS) , cu o sensibilitate de cel putin MR4.5 ($BCR/ABL \leq 0.0032\%IS$)
- la pacientii cu pierdere confirmata a MR4 ($MR4 = BCR-ABL/ABL \leq 0.01\%IS$) in timpul etapei de intrerupere a tratamentului (pierderea MR4 evidentiata la doua masuratori consecutive la interval de 4 saptamani) sau pierderea raspunsului molecular major ($MMR = BCR-ABL/ABL \leq 0.1\% IS$) trebuie sa se reinicieze tratamentul in decurs de 4 saptamani de cand s-a detectat pierderea remisiunii.
- Terapia cu nilotinib trebuie reinitiata cu o doza de 300mgX2/zi sau 400mgX2/zi.
- Pacientilor carora li se reiniziaza tratamentul cu nilotinib trebuie sa li se monitorizeze nivelul de transcript lunar pana cand se restabileste MMR sau MR4 si apoi la 12 saptamani .

3.Intoleranta la tratament

4.Esec terapeutic definit conform recomadarilor ELN (European Leukemia Net) curente (www.leukemia-net.org)..

Prescriptori:

- inițierea se face de către medicii din specialitatile hematologie sau oncologie medicală, după caz , respectiv de medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică.
- continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog,după caz , medicului cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau cu suprraspecializare/ competente sau atestat de studii complementare in oncologie și hematologie pediatrică sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

”PROTOCOL TERAPEUTIC PENTRU MEDICAMENTUL CU DCI VANDETANIB IN TRATAMENTUL CARCINOMULUI MEDULAR TIROIDIAN”

I. Indicații:

Carcinomul medular tiroidian agresiv și simptomatic, la pacienți cu forma de boală local avansată, inoperabilă sau cu forma de boală metastazată.

II. Criterii de includere:

- a) Diagnostic de carcinom medular tiroidian confirmat histopatologic, progresiv, local avansat sau metastatic
- b) Vârsta > 5 ani
- c) ECOG 0-2
- d) poate beneficia de tratament și un pacient care nu are leziuni măsurabile (de ex – doar metastaze osoase sau doar pleurezie cu citologie pozitivă)
- e) Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță, în opinia medicului curant
- f) Valori normale ale TA (<150/90 mmHg)
- g) Statusul mutației RET nu este criteriu de includere sau de excludere. La pacienții la care mutația genei RET (Rearranged during Transfection) nu este cunoscută sau este negativă, înaintea luării deciziei de tratament individual, trebuie luat în considerare un posibil beneficiu scăzut. În acest caz decizia de inițiere a tratamentului va fi luată individual, în funcție de evaluarea raportului risc-beneficiu.

III. Criterii de excludere:

- a) Insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C)
- b) Hipertensiune arterială necontrolată (peste 150/90mmHg sub tratament hipotensor)
- c) Sarcină / alăptare
- d) Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- e) Sindrom de QT congenital prelungit sau QT corectat >480 msec.
- f) Istoric de torsada varfurilor
- g) Administrarea concomitentă de arsenic, cisaprid, eritromicina intravenos (IV), toremifen, mizolastin, moxifloxacin, antiaritmice de clasa Class IA: Quinidina, Procainamida, Disopiramida și Clasa III: Amiodarona, Sotalol, Ibutilid și Dofetilid.

IV. Criterii de modificare a dozei/întrerupere (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant):

- a) Toxicitatea cutanată.
- b) HTA - în cazurile de HTA severă sau persistentă sau de criză hipertensivă chiar sub instituirea terapiei antihipertensive, va fi evaluată necesitatea opririi tratamentului.
- c) Hemoragie - dacă un eveniment hemoragic necesită intervenție medicală, se recomandă a se lua în considerare oprirea permanentă a tratamentului cu vandetanib
- d) Insuficiența cardiacă - La pacienții cu insuficiență cardiacă, poate fi necesară întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.
- e) Alungirea intervalului QT –este dependentă de doză, mai ales în primele trei luni de tratament. Se recomandă monitorizarea EKG la inițierea tratamentului, la 1, 3, 6 și 12 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni, timp de cel puțin un an. Se recomandă și monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de potasiu, calciu, magneziu și hormon de stimulare a tiroidei (TSH) în aceleasi perioade.

Dupa reducerea dozei de vandetanib datorita alungirii QT, trebuie aplicata aceeași schema de monitorizare, precum și după întreruperea tratamentului pentru mai mult de două săptămâni.

Pacienții care dezvoltă o singură valoare a intervalului QTc ≥ 500 msec trebuie să întrerupă administrarea de vandetanib. Administrarea poate fi reluată cu o doză mai mică după ce revenirea intervalului QTc la valoarea dinainte de începerea tratamentului a fost confirmată, iar corectarea unui posibil dezechilibru electrolitic a fost realizată.

- f) Diaree - Pentru tratamentul diareei, sunt recomandate medicamentele antidiareice uzuale. Intervalul QTc și electrolitemia trebuie monitorizate mai frecvent. Dacă se dezvoltă diaree severă, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă până se ameliorează diareea. După ameliorare, tratamentul trebuie reluat cu o doză mai mică.
- g) Creșteri ale concentrațiilor plasmatiche de alanin-aminotransferază se observă frecvent la pacienții tratați cu vandetanib. Majoritatea creșterilor concentrațiilor plasmatiche se remit în timpul tratamentului, iar altele se remit, de obicei, după o întrerupere de 1-2 săptămâni a terapiei. Se recomandă monitorizarea periodică a concentrațiilor plasmatiche ale alanin-aminotransferazei.
- h) Boală interstițială pulmonară (BIP) a fost observată la pacienții tratați cu vandetanib și unele cazuri au fost letale. Dacă un pacient prezintă simptome respiratorii cum sunt dispneea, tusea și febra, tratamentul cu vandetanib trebuie întrerupt și trebuie inițiată prompt investigarea acestora. Dacă BIP este confirmată, administrarea de vandetanib trebuie întreruptă definitiv și pacientul trebuie tratat adecvat.
- i) Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă SEPR (Sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă-SLPR) este un sindrom determinat de edemul vasogen subcortical, diagnosticat prin RMN cerebral și observat rareori în timpul tratamentului asociat cu vandetanib cu și fara chimioterapie. Acest sindrom trebuie luat în

considerare la orice pacient care prezintă convulsii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie și status mintal modificat.

j) Inductori ai CYP3A4 -Trebuie evitată utilizarea concomitentă de vandetanib cu inductori puternici ai CYP3A4 (cum sunt rifampicina, carbamazepina, fenobarbitalul, sunătoarea, suc de grapefruit, etc.).

V. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau apariția toxicităților ce depășesc beneficiul terapeutic;

VI.Forma de administrare:

Doza: 300 mg/zi p.o, la aceeași ora din zi. În caz de necesitate a ajustării dozei, aceasta va fi de 200 sau 100 mg/zi, la indicația medicului curant.

Doze la copii și adolescenți

Aria suprafeței corporale (m ²)	Doza inițială (mg)a	Creșterea dozei (mg)b
---	---------------------	-----------------------

atunci când este bine tolerată, după

8 săptămâni de

administrare a dozei

inițiale Scăderea dozei (mg) c

0,7 - <0,9	100 în fiecare a doua zi	100 zilnic	-
------------	--------------------------	------------	---

0,9 - <1,2	100 zilnic	Schemă pentru 7 zile:	
------------	------------	-----------------------	--

100-200-100-200-100-

200-100	100 în fiecare a doua zi
---------	--------------------------

1,2 - <1,6	Schemă pentru 7 zile:
------------	-----------------------

100-200-100-200-100-

200-100	200 zilnic	100 zilnic
---------	------------	------------

≥ 1,6	200 zilnic	300 zilnic	Schemă pentru 7 zile:
-------	------------	------------	-----------------------

100-200-100-200-100-

200-100

a Doza inițială este doza cu care trebuie început tratamentul.

b Dozele de vandetanib mai mari de 150 mg/m² nu au fost investigate în studiile clinice la copii și adolescenți.

c Pacienții cu o reacție adversă care necesită scăderea dozei trebuie să înceteze administrarea de vandetanib timp de cel puțin o săptămână. Ulterior, administrarea poate fi reluată cu doza redusă, atunci când reacțiile adverse s-au remis complet.

Pacienții vârstnici: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (peste 65 de ani).

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Nu există date privind pacienții care necesită dializă.

VII. Monitorizare:

- imagistic -CT/RMN initial la 3 luni după inițierea tratamentului, ulterior la fiecare 6 luni

- toxicitatea hepatică (AST,ALT, bilirubină) la fiecare 3 luni

-TA și EKG (interval QTc) și electroliți (magneziu, potasiu, calciu) – la intervale apreciate ca fiind optime de către medicul curant

-TSH- la 6 săptămâni după începerea tratamentului și ulterior la interval de 3 luni

La pacienții la care se administrează concomitent warfarină sau acenocumarol se vor monitoriza în mod constant modificările timpului de protrombină, ale INR-ului sau episoadele hemoragice clinice.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competența în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog, medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competența în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

” DCI: OSIMERTINIB

Definiția afecțiunii - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

I. Indicații: Osimertinib este indicat pentru:

- tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)
- tratamentul pacienților adulți cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutație pozitivă T790M a EGFR.

II. Criterii de includere:

- a) vârstă peste 18 ani
- b) status de performanță ECOG 0-2
- c) pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici, local avansat sau metastazat și cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) – pentru indicația de primă linie de terapie moleculară sau cu mutație pozitivă T790M a EGFR – pentru indicația de terapie moleculară de linia a 2-a (după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR);
- d) prezenta mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau AND tumoral circulant (ADNtc) obținut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă și rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariției rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicația de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR – pentru indicația de linia 1 nu este necesară prezența mutației T790M)

III. Criterii de excludere/întrerupere:

- a) Insuficiența hepatică severă: siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică severă nu este recomandată
- b) Boală interstițială pulmonară/pneumonită
- c) Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puțin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea inițială, dacă aceasta este mai mare sau egală cu 481 msec, apoi reluare cu o doză mai mică (40 mg)
- d) Prelungirea intervalului QTc cu semne/simptome de aritmie gravă

- e) Pacienții care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă
- f) Pacienți cu sindrom congenital de QT prelungit
- g) Sarcina/alăptarea
- h) Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți

IV. Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

V. TRATAMENT

Doza recomandată este de 80 mg osimertinib o dată pe zi.

Dacă este omisă o doză de Osimertinib, doza trebuie administrată cât mai curând, numai dacă următoarea doză nu va fi administrată în următoarele 12 ore. Osimertinib poate fi administrat cu sau fără alimente la aceeași oră în fiecare zi.

Acest medicament este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă și nu trebuie sfărâmate, divizate sau mestecate.

Ajustarea dozelor

Înteruperea administrării și/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcție de parametrii individuali de siguranță și tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă, greutate corporală, sex, rasă și statutul de fumător.

VI. Monitorizare:

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT sau RMN sau PET).

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

„DCI: CARFILZOMIBUM

DEFINITIA AFECTIUNII:

- Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

– În combinație cu lenalidomida și dexametazonă, și respectiv în combinație numai dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat anterior cel puțin o linie terapeutică.

- Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcină și alăptarea

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE:

DOZA DE ADMINISTRAT

- se calculează pe suprafața corporeală până la maxim 2,2 m²;
- pacienții cu o suprafață corporală mai mare de 2,2 m² vor primi doza calculată pentru 2,2 m²; nu se ajustează doza pentru modificări ale greutateii mai mici sau egale cu 20%.

Carfilzomibum în combinație cu lenalidomida și cu dexametazona

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

– PEV 10 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 – 28) .

– Se începe cu o doză de 20 mg/m² (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este bine tolerat, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 27 mg/m² (maxim = 60 mg)

– În ciclurile 2-12 de tratament, se administrează 27 mg/m² pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

– Începând cu ciclul 13 de tratament, dozele de Kyprolis din ziua 8 și 9 nu se mai administrează

Lenalidomida:

– se administrează în doză de 25 mg pe cale orală, în zilele 1–21

–Se va avea în vedere reducerea în funcție de necesități a dozei inițiale de lenalidomidă conform recomandărilor din varianta actuală a rezumatului caracteristicilor produsului pentru lenalidomidă, de exemplu în cazul pacienților cu insuficiență renală la începutul tratamentului

Dexametazona:

- 40 mg oral sau intravenos în zilele: 1,8,15,22 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute – 4 ore înainte de carfilzomibum

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până cand apar toxicități inacceptabile.

Tratamentul cu Carfilzomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pentru o perioadă mai mare de 18 cicluri trebuie să se bazeze pe o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

Carfilzomibum în combinație cu dexametazona

Un ciclul terapeutic are 28 zile.

Carfilzomib:

- PEV 30 minute, 2 zile consecutive în fiecare săptămână, pentru 3 săptămâni (ziua 1+2, 8+9, 15+16); urmează 12 zile pauză (ziua 17 – 28) .
- Se începe cu o doză de 20 mg/m^2 (maxim = 44 mg) în ciclul 1, ziua 1+2; dacă este bine tolerat, doza se crește în ziua 8 a ciclului 1 la 56 mg/m^2 (maxim = 123 mg)
- În ciclurile 2-13 de tratament, se administrează 56 mg/m^2 pentru fiecare din cele 6 administrări/ciclu

Dexametazona:

- 20 mg oral sau intravenos în zilele: 1+2, 8+9, 15+16, 22+23 ale ciclului de 28 zile.
- Trebuie administrată cu 30 minute – 4 ore înainte de carfilzomibum.

Tratamentul se continuă până la progresia bolii sau până cand apar toxicități inacceptabile.

Tratament complementar:

- Profilaxie antivirală – pentru reducerea riscului reactivării herpes zoster
- Se recomanda profilaxia antitrombotica – dupa evaluarea riscurilor și în funcție de statusul pacientului
- Hidratare si monitorizare hidro-electrolitica

Hidratare adecvată înainte inițierii tratamentului, în special la pacienții cu risc crescut de sindrom de liza tumorală sau toxicitate renală.

- Se recomandă hidratare atât oral (30 ml/kg/zi cu 48 ore înainte de ziua 1 din ciclul 1) cât și intravenos (250-500 ml de lichide adecvate înainte fiecărei doze din ciclul 1)
- Se administrează suplimentar 250-500ml de lichide intravenoase, după necesități, după administrarea carfilzomibului în ciclul 1.

Hidratarea orală și/sau intravenoasă trebuie continuată, în funcție de necesități, în ciclurile subsecvente.

Toți pacienții se monitorizează pentru evitarea încărcării hidrice; volumul total al fluidelor administrate se ajustează în funcție de existența sau posibilitatea apariției insuficienței cardiace.

Nivelele potasiului seric trebuie monitorizate lunar, sau mai frecvent în funcție de:

- datele clinice
- nivelele măsurate înainte începerii tratamentului
- terapia concomitentă utilizată
- comorbidități

MODIFICARI DE DOZĂ.

Poate fi necesară reducerea sau întreruperea dozei, în funcție de gradul reacțiilor adverse aparute pe parcursul terapiei hematologice sau nonhematologice.

Treptele de reducere a Carfilzomibum:

Regim	Doza carfilzomib	de	Prima reducere de doza	A doua reducere de doza	A treia reducere de doza
Carfilzomibum + lenalidomida + dexametazona	27mg/m ²		20mg/m ²	15mg/m ²	-
Carfilzomibum + dexametazona	56mg/m ²		45mg/m ²	36mg/m ²	27mg/m ² a

Durata perfuziei cu carfilzomibum ramane neschimbata pe perioada reducerii dozei. a
– Daca simptomatologia nu se rezolva, carfilzomibul se intrerupe.

V. MONITORIZARE:

la initierea terapiei si periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- electrocardiograma; consult cardio-vascular (daca se impune)
- hemoleucograma completa
- coagulograma
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)
- probe renale
- electroliti

PRECAUTII SI ATENTIONARI:

- afectiuni cardiace
 - pacientii cu semne/simptome de insuficienta cardiaca cls III/IV NYHA, cu istoric recent de infarct miocardic (in ultimele 4 luni), si pacientii cu angina sau aritmii necontrolate trebuiesc evaluati cardiologic inaintea inceperii tratamentului pentru optimizarea statusului (atentie particulara pe tensiunea arteriala si managementul lichidelor); ulterior, trebuiesc tratați cu grija, ramanand sub stricta observație .
 - riscul de insuficienta cardiaca este mai mare la pacientii peste 75 ani
 - se opreste carfilzomibum in cazul evenimentelor adverse gr 3 si 4 pana la recuperare; se reia cu o doza redusa in functie de evaluarea risc/beneficiu
- nu se poate exclude prelungirea intervalului QT
- tromboembolismul venos – pacientii cu risc sau cu antecedente trebuiesc atent monitorizati; tromboprofilaxie
- toxicitate hepatica si renala – evaluare initiala si monitorizare ulterioara a probelor hepatice si renala

- metode contraceptive pentru femeile la varsta fertila

REACTII ADVERSE:

- toxicitate cardiaca: insuficienta cardiaca; infarct miocardic; ischemie miocardica; hipertensiune arteriala
- toxicitate pulmonara: dispnee; hipertensiune pulmoara; infectii
- toxicitatea renala: insuficienta renala acuta
- toxicitate hepatica
- toxicitate hematologica: trombocitopenie si hemoragii
- evenimente tromboembolice venoase
- sindrom de liza tumorală
- reactii alergice legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Definiția răspunsului terapeutic, elaborată de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom în anul 2006 a fost modificată recent (Tabel nr.1):

Tabel nr. 1

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

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

VI. PRESCRIPTORI

- Medici specialisti hematologi
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.

DCI: TRATAMENT IMUNOMODULATOR – SCLEROZA MULTIPLĂ

Scleroza multipla reprezinta cea mai invalidanta boala a adultului tanar, afectand un numar important de pacienti la varsta de maxima activitate socio-profesionala, avand deci implicatii socio-economice semnificative dar si **determinand** o alterare severa a calitatii vietii acestor pacienti. Singurul **tratament modificador al evolutiei bolii** eficient deocamdata aprobat la pacientii diagnosticati cu scleroza multipla, pe plan intern si international, este cel imunomodulator, pentru: sindromul clinic izolat (CIS), forma cu recurente si remisiuni si in stadiile initiale ale formei secundar progresive, precum si pentru recurente care pot sa apara in formele progresive de boala. Acest tip de tratament este unul de preventie secundara a invalidarii severe (fizice si mentale) la pacientii cu scleroza multipla intrucat in aceasta afectiune nu se cunoaste in prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficienta au evidentiat in mod clar faptul ca daca tratamentul imunomodulator este introdus cat mai aproape de momentul debutului clinic, de preferat in stadiul de "sindrom clinic izolat" (CIS) (cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atat pentru forma cu administrare i.m., cat si s.c. - si pentru glatiramer acetat), **cheltuielile directe** dar mai ales **cheltuielile indirecte** (in primul rand cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modifcatoare ale evolutiei bolii) sunt **semnificativ mai mici** decat daca tratamentul se initiaza in formele mai avansate de boala.

Criteriile de includere a pacientilor cu scleroza multipla in tratamentul imunomodulator

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor Mc Donald **2010**), forma recurent-remisivă, forma recurent remisia cu boala activa sau formă secundar progresivă
- Sindromul clinic izolat (CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic)

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

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM
- SM forma primar-progresivă
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
 - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă⁽¹⁾
 - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiența renală severă, **alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV**
- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice⁽²⁾:
 - sarcina în evoluție
 - alaptarea
- Imobilizare definitivă la pat (EDSS \geq 8)

- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul
- Nerespectarea repetata de catre pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicala

⁽¹⁾ In special pentru tratamentul imunomodulator care accentueaza depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acesti pacienti pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat sau teriflunomida, sau natalizumab

⁽²⁾ In situatii speciale, in care se considera ca beneficiul pentru mama depaseste riscul pentru fat sau nou-nascut, glatiramerul acetat 20 mg ar putea fi administrat pe parcursul sarcinii si alaptarii, deoarece in conformitate cu RCP, nu au fost inregistrate date de toxicitate materno-fetala

Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege ca prima solutie terapeutica, in functie de forma clinica de SM si complianta pacientului, urmatoarele medicamentele de linia I : Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (*cele doua forme de interferon 1a, sunt considerate doua DCI diferite datorita caracteristicilor lor diferite farmacocinetice*), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat, **Teriflunomidum, Alemtuzumabum sau in situatii particulare** (forme de boala foarte active conform criteriilor clinice si IRM) **Natalizumab.**

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

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

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

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

La pacientii tratati, cu evolutie favorabila stabila si fara reactii adverse, nu este recomandata oprirea tratamentului, aceasta putand precipita reactivarea bolii.

Intreruperea temporara a tratamentului

In conditiile unei sarcini programate, este necesara intreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzatoare farmacocineticii fiecărei molecule.

Interferonul beta (toate formele) si glatiramerul acetat (GA), pot fi administrate pana inainte cu cateva saptamani de momentul conceptiei sau in unele cazuri chiar pana in momentul conceptiei;

Pe langa intreruperea tratamentului, la pacientii cu Teriflunomidum este necesara aplicarea unei proceduri de eliminare accelerata folosind colestiramina sau carbune activ, cel putin cu doua luni inainte de conceptie (v. protocolul specific, elaborat de catre Comisia consultativa de Neurologie a Ministerului Sanatatii).

In cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie initiata imediat.

Eșecul tratamentului imunomodulator constă în:

- **pacientul continua sa aiba aceeasi frecventa a recaderilor, ca inainte de initierea terapiei actuale;**
- **persistenta activitatii bolii pe imagistica IRM;**
- **agravare a dizabilitatii produse de boala sau a activitatii bolii (clinic si/ sau imagistic – IRM) sub tratament;**
- **agravarea treptata a dizabilitatii fara aparitia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate**
- **progresia continua a dizabilitatii timp de un an, in absenta puseelor si semnelor IRM care nu raspund la nici o medicatie imunomodulatoare**
- reactii adverse severe

În caz de esec a tratamentului imunomodulator se iau în considerare:

- **întreruperea tratamentului imunomodulator**
- **schimbarea medicamentului imunomodulator**
- **schimbarea cu un medicament de linia a IIa (natalizumab) in urmatoarele situatii:**
 - **sub tratament pacientul face cel putin 1 recadere clinica iar examenul IRM cerebral si spinal evidentiaza cel putin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel putin 1 leziune hipercaptanta intr-un an**
 - **boala are o progresie continua sub tratament de linia I**
- **schimbarea cu un medicament de linia a IIa (alemtuzumab) in urmatoarele conditii:**
 - **Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boala (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin 1 puseu sub medicatie la mai mult de 6 luni de la inceperea tratamentului imunomodulator modificador de boala) și cel puțin nouă(9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune gadolinium pozitiva la examenul IRM comparativ cu cea anterioara recenta.**
- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor

Clase de medicamente

Interferon beta 1b (medicamentele biologice corespunzatoare comercializate aprobate in Romania pentru acest DCI sunt identice ca indicatii, doze si mod de administrare)

Indicatii la initierea terapiei:

- formele de *scleroza multipla cu recăderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat* (cu diagnostic de scleroza multipla confirmat conform criteriilor internationale McDonald revizuite in 2010)
- formele de *scleroza multipla secundar progresiva* cu scor EDSS de până la 6.5

Doze si mod de administrare: 8 milioane UI/doza, 1 data la 2 zile, subcutanat

Interferon beta 1a cu administrare intramusculara

Indicatii la initierea terapiei:

- formele de *scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat* (cu diagnostic de scleroza multipla confirmat conform criteriilor internationale McDonald revizuite in 2010)

Doze si mod de administrare: 30 micrograme/doza, 1 data pe saptamana, intramuscular

Observatii: prezinta uneori avantajul unei mai bune compliance datorita frecventei mai rare de administrare, ceea ce il recomanda in special in formele de inceput ale bolii la pacientii foarte tineri.

Interferon beta 1a cu administrare subcutanata

Indicatii la initierea terapiei:

- formele de *scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5
- *sindromul clinic izolat dupa primul puseu clinic de boala*
- *recaderile suprapuse uneia dintre formele cu evolutie progresiva*

Doze si mod de administrare:

- 44 micrograme/doza, de 3 ori pe saptamana, subcutanat.
- la pacientii intre 12 si 18 ani, se va administra doar in doza de 22 micrograme s.c. de 3 ori pe saptamana

Glatiramer acetat

Indicatii la initierea terapiei:

- formele de *scleroza multipla cu recaderi si remisiuni* cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5

- sindromul clinic izolat

Doze si mod de administrare (cu aceleasi indicatii pentru ambele forme, in functie de preferinta si toleranta pacientului):

- 20 mg/doza, o data pe zi, subcutanat
- **40 mg/doza, cu administrare s.c. 3 doze/saptamana. Ambele doze sunt utile deoarece unii pacienti prefera doza de 20mg datorita efectelor adverse mai reduse , in timp de doza de 40mg este preferata datorita modului mai rar de administrare.**

Observatii:

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat si pentru pacientii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia incepe sa scada din diferite motive biologice si medicale.
- Se poate recomanda acest medicament preferential la pacientii la care exista semne clinice si imagistice de pierdere axonala si atrofie cerebrala secundara deoarece unele studii arata posibile efecte neuroprotectoare.

Teriflunomidum

Indicatii la initierea terapiei: scleroza multipla recurent-remisivă **cu scor EDSS la initierea tratamentului intre 0-5,5**

Doza si mod de administrare: 14 mg/doza, o data pe zi, oral

Observatii:

- Nu este necesara o perioada de asteptare atunci cand se initiaza tratamentul cu teriflunomidum dupa administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci cand se incepe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer dupa cel cu teriflunomidum
- **Precautie** atunci cand se efectueaza schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum (Aubagio), datorita timpului de injumatatire plasmatica prelungit al natalizumabului

Inainte de inceperea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate urmatoarele:

- Tensiunea arteriala, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completa - inclusiv numaratoarea diferentiata a leucocitelor si numarului de trombocite

In timpul tratamentului cu teriflunomida trebuie monitorizate urmatoarele:

- Tensiunea arteriala, ALT, GPT; hemoleucograme complete trebuie efectuate pe baza semnelor si simptomelor (ex. de infectii) din timpul tratamentului

Pentru procedura de eliminare accelerata :

- se administreaza colestiramina 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramina 4 g de trei ori pe zi, in cazul in care colestiramina in doza de 8 g nu este bine tolerata
- alternativ se administreaza pulbere de carbune activat 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile
- se vor verifica concentratiile plasmatice prin doua determinari repetate , la interval de 14 zile si se va respecta un interval de minim 1,5 luni intre prima concentratie plasmatice mai mica de 0,02 mg/l si momentul conceptiei

Natalizumab

Indicatii la initierea terapiei:

- medicament de **linia a II-a** pentru cazurile foarte active de SM cu recaderi si remisiuni la care unul dintre medicamentele de linia I (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfactor activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) *si nu* la scorul EDSS.
- **poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima linie in formele recurrent remisive cu evolutie rapida (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinium la IRM craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).**

Doze si mod de administrare: 300 mg/doza, o administrare la 4 saptamani in perfuzie i.v. cu durata de 1 ora

Observatii:

- excluderea leucoencefalopatiei multifocale progresive la initierea tratamentului
- monitorizarea clinica, biologica și imagistica pe intreaga durata a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun intreruperea imediata a tratamentului:
 - leucoencefalopatie multifocală progresivă
 - infecții în special cu germeni condiționat patogeni
 - insuficiență hepatică
 - reacții de hipersensibilitate

Alemtuzumabum

Indicatii la initierea terapiei:

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

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

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

Doze și mod de administrare:

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

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

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

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

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

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

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

Observatii

- pacienții eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicație înainte administrării și tratament profilactic (vezi anexa nr 1)
- la pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab.
- Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariția semnelor precoce ale unei afecțiuni autoimune, inclusiv a purperei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi anexa nr 1):

IV. Prescriptori: medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului national al bolilor neurologice-scleroza multipla.

Anexa nr 1

Alemtuzumab- criterii de selectie, pregatire,administrare si monitorizare a tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab		Calendar		
		Inițial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte
Teste de screening recomandate:	<ul style="list-style-type: none"> Pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale. Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienții cu risc ridicat de infecție cu virusul hepatitei B (VHB) și/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauție în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienți identificați ca fiind purtători de VHB și/sau VHC. Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului. 	X		
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară		X		
Valorile creatininei serice		X		
Teste ale funcției tiroidiene, precum concentrația hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)		X		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar		X		
Vaccinări:	<ul style="list-style-type: none"> Se recomandă ca pacienții să fi încheiat imunizarea conform cerințelor locale. Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab 		X	

Regimul alimentar:	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte			X
---------------------------	---	--	--	---

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab		Calendar				
		Ziua 1 tratament	Ziua 2 tratament	Ziua 3 tratament	La 30 zile post tratament	La 120 zile post tratament
Tratamentul prealabil pentru reacții asociate cu administrarea perfuziei	Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).	X	X	X		
	De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau antipiretice .	X	X	X		
Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral	Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi , începând din prima zi de tratament și ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.	X	X	X	X	
Sarcină și contracepție	Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab și ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.	X				
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.					

Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului și timp de cel puțin o lună după încheierea tratamentului.	X	
--------------------------	---	---	--

Activități de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare și post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumab		
	Lunar	Trimestrial
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică:	x	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	x	
Teste ale funcției tiroidiene:		x

DCI: FULVESTRANTUM

I. Indicatia terapeutica

Fulvestrantum este indicat în monoterapie în tratamentul cancerului mamar avansat loco-regional sau metastatic, cu receptori estrogenici, la femeile aflate în postmenopauză:

- fără tratament anterior cu terapie endocrină (linia 1), sau
- în caz de recidivă survenită în timpul sau după terapia antiestrogenică adjuvantă, sau în caz de evoluție sub tratament antiestrogenic (linia a 2-a sau ulterioara).

II. Criterii de includere in tratament

- vârstă \geq 18 ani
- pacienți diagnosticați cu neoplasm al glandei mamare, confirmat histologic sau citologic
- stadiul III sau IV, sau boala avansata loco-regional, metastazată sau recidivată
- examen IHC - receptori pentru estrogeni prezenți (ER+)
- status post-menopauzal
- boala avansată loco-regional sau metastazată, fără tratament anterior cu terapie endocrină, sau
- dovada progresiei bolii, in oricare dintre situațiile următoare:
 - în timpul sau după hormonoterapia adjuvanta, la momentul diagnosticului recidivei loco-regionale sau a determinărilor secundare la distanta SAU
 - în timpul sau după hormonoterapia cu intenție paliativă pentru boala avansata loco-regional sau metastazată.

III. Criterii de excludere

- pacienti cu hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- pe perioada sarcinii și alăptării;
- insuficiență hepatică severă.

IV. Doza si mod de administrare

Denumire comerciala si forma de prezentare

FULVESTRANTUM (Faslodex) – seringi preumplute ce contin 250 mg Fulvestrantum în 5 ml solutie; Excipienți: etanol (96%), alcool benzilic, benzoat de benzil și ulei de ricin.

Doza recomandata la femei adulte (inclusiv vârstnice):

Doza recomandată de Fulvestrantum este de 500 mg administrată o dată pe lună, cu o doză suplimentară de 500 mg, administrată la două săptămâni după doza inițială. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât sa existe beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de către pacient (efecte secundare, toxice, semnificative).

Mod de administrare (tehnica):

Fulvestrantum trebuie administrat ca două injecții consecutive a 5 ml prin injecție intramusculară lentă (1-2 minute/injecție), câte una în fiecare fesă (suprafață gluteală). Trebuie acordată atenție în cazul administrării Fulvestrantum în regiunea dorso-gluteală datorită vecinătății traectului nervului sciatic.

Durata tratamentului

Tratamentul cu fulvestrant trebuie sa continue atâta timp cât pacientul prezinta beneficiu clinic sau pana când tratamentul nu mai este tolerat de către pacient (toxicitate intolerabila).

Atenționări speciale:

- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență la pacientele cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min).
- Fulvestrantum trebuie utilizat cu prudență în cazul tratamentului pacientelor cu diateze hemoragice, trombocitopenie sau a celor care urmează tratament anticoagulant, datorită administrării intramusculare.
- Trebuie acordată atenție în timpul administrării, în regiunea dorso-gluteală, datorită vecinătății traectului nervului sciatic – risc pentru sciatica, nevralgie, durere neuropată asociată cu locul de administrare.
- Riscul de apariție a evenimentelor trombo-embolice (VTE) trebuie luat în considerare atunci când Fulvestrantum este prescris pacientelor aflate în grupa de risc pentru VTE.
- Risc potențial pentru apariția osteoporozei

V. Monitorizarea tratamentului:

- Examen clinic complet
- Hemoleucograma, glicemie, creatinina, uree, GOT, GPT, gamma GT, bilirubina totală, sodiu, potasiu, calciu, fosfataza alcalină, LDH, albumina serică - periodic
- Examen imagistic - radiografie pulmonară, ecografie abdominală, ex CT /RMN, elastografie glande mamare și regiuni ganglionare, mamografie, scintigrafie osoasă – periodic

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului cu Fulvestrantum:

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic și cât va tolera tratamentul.

- **Progresie clinică sau imagistică**, pe baza examenului clinic sau a explorărilor imagistice:
 - o Apariția leziunilor noi
 - o Progresia bolii la nivelul leziunilor țintă pre-existente
- **Progresie clinică** (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii – deteriorare simptomatică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
 - o **Cele mai frecvente reacții adverse (≥10%; foarte frecvente):** greața, creșterea valorii AST, ALT, ALP astenie, bufeuri, reacții la locul injectării, reacții de hipersensibilitate, erupții cutanate tranzitorii, artralgie și dureri musculoscheletale
 - o **Reacții adverse frecvente (între 1% și <10% incidente):** infecții ale tractului urinar, anorexie, cefalee, tromboembolism venos (VTE), vărsături, diaree, creșteri ale bilirubinei, durere de spate, reducerea numărului plachetelor sanguine, hemoragii vaginale, neuropatie periferică, sciatică
 - o **Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidente):** reacții anafilactice insuficiența hepatică, hepatită, creșterea nivelului gama-GT, hemoragie la locul injectării hematom la locul injectării nevralgie
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

Prescriptori: medici specialiști Oncologie medicală.”

„DCI: FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ”^{*)}

Indicații terapeutice:

Fibroza pulmonară idiopatică la adulți.

Diagnostic:

Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică stabilit conform criteriilor ATS/ERS prin prezența unuia din:

1. Biopsie pulmonară (pe cale chirurgicală sau transbronșică) care arată un aspect tipic sau probabil de "Pneumonie interstițială uzuală" (anexa 2) și un aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumonie interstițială uzuală tipică sau probabila (anexa 1)

2. Aspect pe computerul tomograf de înaltă rezoluție de Pneumopatie interstițială uzuală tipică (anexa 1) în absența biopsiei pulmonară sau cu aspect de Pneumopatie interstițială uzuală probabilă dacă în urma discuției în Comisia multidisciplinară se consideră a fi un caz de fibroză pulmonară idiopatică (evoluție spre agravare a parametrilor funcționali respiratori sau starea clinică a pacientului face riscantă biopsia pulmonară).

Criterii de includere, în tratamentul cu medicație antifibrotică:

a) criterii de includere tratament cu nintedanibum:

1. Adult (>40 ani), cu fibroză pulmonară idiopatică în toate stadiile
2. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
3. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi antipeptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
4. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)
Capacitate vitală forțată > 50% din valoarea prezisă

Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 79% din valoarea prezisă

Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

b) criteriile de includere tratament cu pirfenidonum:

1. Adult (>40 ani), cu fibroză pulmonară idiopatică ușoară sau moderată
2. Nefumător sau sevrat de fumat de cel puțin 3 luni
3. Diagnostic de Fibroză pulmonară idiopatică (conform paragrafului diagnostic), realizat cu maxim 5 ani în urmă
4. Absența altei cauze de boală pulmonară interstițială pe baza criteriilor anamnestice, clinice și a unei baterii minimale de teste imunologice (factor reumatoid, anticorp antinuclear, anticorpi anti-peptid ciclic citrulinat). În prezența unor teste imunologice pozitive este necesar un consult reumatologic pentru excluderea unei colagenoze.
5. Evaluare funcțională respiratorie având următoarele caracteristici (toate prezente)

Capacitate vitală forțată > 50% din valoarea prezisă

Factor de transfer prin membrana alveolocapilară (DLco) corectat pentru valoarea hemoglobinei cuprins între 30 și 90% din valoarea prezisă

Indice de permeabilitate bronșică (VEMS/CVF) mai mare decât limita inferioară a normalului

Criterii de excludere, tratament cu medicație antifibrotică:

a) criteriile de excludere tratament cu nintedanibum

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

b) criteriile de excludere tratament cu pirfenidonum

1. Intoleranță la pirfenidonum sau excipienți
2. Sarcina în evoluție sau alăptare; persoanele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să folosească un sistem de contracepție eficient.
3. Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1 N, ALAT sau ASAT > 3 X N, fosfataza alcalină > x 2,5 N)
4. Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau boală renală terminală care necesită dializă
5. Utilizare concomitentă cu fluvoxamină

Tratament:

Alegerea medicației antifibrotice se va face ținând seama de foma de boală, criteriile de excludere și contraindicațiile fiecărui produs.

a) tratament cu nintedanibum:

Doze: Doza uzuală este de 1 cp a 150 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore, fără necesitatea titrării dozei la inițierea tratamentului. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite. Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi. Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

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

b) tratament cu pirfenidonum:

Doze: Medicamentul se administrează pe cale orală, fiind necesară titrarea dozei la inițierea tratamenului. Zilele 1-7: o capsulă/compr film. de 267 mg de trei ori pe zi (801 mg/zi). Zilele 8-14: două capsule/compr film de 267 mg de trei ori pe zi (1602 mg/zi). Doza uzuală se ia începând cu ziua 15: : 1 comprimat a 801 mg de trei ori pe zi

(2403 mg/zi), la intervale de 8 ore. Reconstituirea dozei zilnice de 2403 mg se poate obtine si prin utilizarea a 3 capsule/compr film de 267 mg administrate de 3 ori pe zi, la interval de 8 ore. Medicamentul se ia asociat cu alimente pentru a evita intoleranța digestivă (greață). Doza uzuală poate fi scăzută în caz de efecte adverse, până la cantitatea tolerată de pacient, dacă reacțiile adverse sunt severe se poate intrerupe tratamentul 1-2 saptamani. Nu se recomandă doze mai mari de 2403 mg/zi pentru niciun pacient. Intreruperea tratamentului mai mult de 14 zile necesită reluarea tratamentului cu schema initială

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

NOTA. Cele doua medicamente antifibrotice nu se asoiaza.

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

Monitorizarea tratamentului

Este obligația medicului pneumolog curant. Ea constă în:

- Clinic și biologic (transaminaze, bilirubina, fosfataza alcalină) cel puțin o dată pe lună în primele 6 luni apoi minim o dată la trei luni
- Funcțional respirator cel puțin de trei ori pe an (minim spirometrie și DLco)
- Imagistic cel puțin o dată pe an prin examen CT (de înaltă rezoluție cu secțiuni subțiri sub 3 mm)

Oprirea tratamentului cu medicație antifibrotică:

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

Contraindicații:

a) contraindicații utilizare nintedanibum:

Hipersensibilitate la nintedanibum sau excipienți

Hipersensibilitate la arahide sau soia

Insuficiența hepatică moderată și severă (Clasa Child-Pugh B sau C) sau anomalii biologice hepatice (ALAT sau ASAT > 3 X N)

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Afectiuni congenitale cu risc hemoragic- Sindroame de hipocoagulabilitate congenitale

Tratament cu anticoagulante, indiferent de forma de administrare

Accident vascular cerebral recent

Ischemie miocardică acută, dacă pacientul se află în perioada de tratament cu nintedanibum se întrerupe administrarea

Perforația gastrică intestinală, nu se permite reluarea tratamentului

Precauții :

Monitorizarea cardiologică atentă a pacienților cu interval QT lung

Se oprește înaintea oricarei intervenții chirurgicale și se poate relua după minim 4 săptămâni postoperator, dacă pacientul este considerat vindecat.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare - Au fost raportate cazuri de hemoragie în perioada ulterioară punerii pe piață (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu nintedanibum numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potential.

b) contraindicații utilizare pirfenidonum:

Hipersensibilitate la pirfenidonă sau excipienți

Insuficiența hepatică severă (Clasa Child-Pugh C) sau anomalii biologice hepatice (bilirubina totală > x 1-2 N, ALAT sau ASAT > 3 X N și fosfataza alcalină > x 2,5 N)

Insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)

Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicul pneumolog curant și poate fi continuat și de medicul pneumolog din teritoriu în baza scrisorii medicale emisă de medicul pneumolog curant.

Modalități de prescriere:

Medicul pneumolog curant va întocmi un dosar ce va consta în:

1. Istoricul clinic al pacientului (ce va prezenta detalii asupra criteriilor de includere / excludere)
2. Raportul CT însoțit de imagini pe CD sau stick de memorie
3. Raportul anatomopatologic dacă este cazul
4. Explorare funcțională respiratorie (minim spirometrie și DLco)
5. Alte investigații care să certifice îndeplinirea criteriilor de includere/excludere
6. Declarație de consimțământ informat a pacientului privind tratamentul recomandat
7. Fișa pacientului tratat cu medicație antifibrotică.

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

ANEXA 1

Criterii de clasificare a imaginilor CT de fibroză pulmonară (ATS/ERS):

1. Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) tipică

- Prezența aspectului de "fagure de miere" cu sau fără bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
- Leziunile predomină subpleural și bazal (deși pot exista leziuni și la nivelul lobilor superiori)
- Prezența unor opacități de tip reticular subpleural
- Pot exista opacități de tip „geam mat” suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

2. Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP) probabilă

- Prezența unor opacități de tip reticular subpleural și bazal
- Prezența unor bronșiectazii/bronșiolectazii de tracțiune
- Pot exista opacități de tip „geam mat” suprapuse peste opacitățile de tip reticular (dar să nu constituie leziunea dominantă)

3. Aspect nedeterminat pentru Pneumopatie Interstițială Uzuală (UIP)

- Predominanța subpleurală și bazală
- Opacități de tip reticular de mică amploare
- Opacități de tip „geam mat” de mică amploare sau distorsiuni
- Caracteristicile CT și/sau distribuția leziunilor fibrotice nu sugerează o etiologie specifică

4. Diagnostic alternativ – Leziuni care sugerează un alt diagnostic

- Chiste aeriene multiple, bilaterale, la distanță de zonele de fibroză în fagure de miere
- Aspect în mozaic de opacifiere/air-trapping (bilateral, în cel puțin trei lobi)
- Predominanța leziunilor de tip „geam mat”
- Micronoduli centrolobulari sau profuzi
- Opacități de tip condensare alevolară
- Leziuni predominante la nivelul zonelor peribronho-vasculare, perilimfatice sau în zonele superioare și medii pulmonare

ANEXA 2

Criterii histopatologice pentru diagnosticul de Pneumopatie interstițială uzuală (ATS/ERS):

1. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) tipică :

- aspect de fibroză densă/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală
- distribuție parcelară a fibrozei la nivelul parenhimului pulmonar
- prezența de focare fibroblastice
- absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

2. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) probabilă:

- aspect de fibroză/distorsiune arhitectonică marcată, ± zone în fagure de miere, cu distribuție predominant subpleurală/paraseptală de mai mică amploare comparativ cu aspectul tipic

ȘI

- absența aspectelor care sugerează un diagnostic alternativ

SAU

- aspect exclusiv de fagure de miere

3. Pneumopatie interstițială uzuală (UIP) nedeterminată

- fibroză /distorsiune arhitecturală cu caracteristici ce favorizează fie un alt pattern decât UIP sau caracteristici UIP secundar unei alte cauze
- unele caracteristici ale UIP, dar cu alte elemente care sugerează un diagnostic alternativ

4. Diagnostic alternativ :

- Caracteristici sau alte patternuri histologice ale altor pneumopatii interstițiale idiopatice (absența focarelor fibroblastice, sau fibroză fină)
- Caracteristici histopatologice ce susțin alte boli (pneumonită de hipersensibilitate, histiocitoză cu celule Langerhans, sarcoidoză, limfangioleiomiomatoză, etc.)

DCI: RITUXIMABUM

Indicatii:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV
3. Leucemia limfatica cronica CD20+
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ [limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), etc.]

Criterii de includere:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
 - a. netratat anterior , in asociere cu chimioterapia tip **CHOP sau CHOP-like**.
 - b. tratament de linia a 2-a si linii subsecvente, in combinatii terapeutice, conform ghidurilor ESMO si NCCN
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
 - a. netratat anterior, in asociere cu chimioterapie
 - b. chimioresistent in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
 - c. care a recidivat ≥ 2 ori dupa chimioterapie in asociere cu chimioterapie sau in monoterapie
3. Leucemia limfatica cronica CD20+ netratata anterior sau recazuta, in asociere cu chimioterapie,
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL, etc)
 - a. tratament de linia I, a 2-a sau subsecvente, in combinatii terapeutice, conform ghidurilor ESMO si NCCN.
5. Terapie de mentinere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):
 - a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a raspuns la terapia de inductie
 - b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a raspuns la tratamentul de inductie

Criterii de excludere:

1. Infectii severe, active
2. Hepatita cronica VHB+ activa

3. Hipersensibilitate la substanta activa, la proteinele de soarece sau la excipientii din compozitia produsului.
4. Pacienti sever imunocompromisi.

Metode de diagnostic:

- hemoleucograma+formula leucocitara
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sange sau maduva prin **citometrie în flux**
- examen histopatologic cu imunohistochimie: **biopsia** - de cele mai multe ori ganglionara - urmata de **examenul histopatologic și imunohistochimic** permite incadrarea limfoproliferarii în categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii.
* De retinut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie in flux sunt obligatorii.
- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica
- **examele imagistice** (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- Testele citogenetice si de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- Testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului cu rituximab (cel putin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluate si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

Tratament :

- A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:
 - a. 375 mg/m² – administrare intravenoasa in ziua 1 a fiecarui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau
 - b. 375 mg/m² – administrare intravenoasa in ziua 1 a primului ciclu, urmata in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa de 1400 mg in ziua 1 a fiecarui ciclu – total 8 cicluri

- B. LMNH: monoterapie – 375 mg/m²/saptamana-administrare intravenoasa X 4 saptamani
- C. LLC: asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m² administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu urmat de 500 mg/m² administrare intravenoasa in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)
- D. Tratament de mentinere:
 - a. 375 mg/m² administrare intravenoasa la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)
 - b. 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)

Monitorizarea tratamentului :

- Monitorizare hematologica
- Pacientii trebuiesc monitorizati la intervale regulate din punct de vedere neurologic (aparitia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalarii leucoencefalopatiei multifocale progresive; daca se depisteaza astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afectiuni tratamentul se intrerupe definitiv sau pana la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atenta cardiologica la pacientii cu istoric de boala cardiaca sau chimioterapie cardiotoxica
- Monitorizare hepatica – risc de reactivare a hepatitei VHB+

Intreuperea tratamentului:

- a. progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic
- b. toxicitate inacceptabila
- c. reactivare hepatita B
- d. aparitia leucoencefalopatiei multifocale progressive
- e. infectii severe, active.

Prescriptori: Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz .”

“DCI: BUPROPIONUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive NDRI

II. Forme farmaceutice: Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (**321**) și dependența de nicotină.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

320 – Episod depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 150-300 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

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

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, risc suicidar, efecte extrapiramidale, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare: 1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

DCI: BOALĂ CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B.Crohn(BC), colita ulcerativă(CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului,

Pacienții vor fi înregistrați în Registrul național de BII: *IBD-Prospect* (la data la care acesta va deveni operațional)

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC.

1. Pentru diagnosticul de **boala Crohn** este necesară existența criteriilor *clinice* (numărul scaunelor /24h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), *biologice* (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) *endoscopice* (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) *histologice* (*cînd este posibilă biopsia*) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.
2. Pentru diagnosticul de **colita ulcerativă** - scaune diareice cel mai adesea cu sînge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoză, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în

totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colită ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febra, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la *C. difficile*, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios – pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/ nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn formă fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.

II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII:

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reapriderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.
2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul *step-up*, adică se începe cu terapie standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatele, cu excepția metotrexatului)

4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

Prescriptori – tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii specialiști gastroenterologi, pediatri, chirurghi (pentru tratamentul standard) medici de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

III. TRATAMENTUL STANDARD

1. Colita ulcerativă:

a. *Preparatele 5-ASA* (sulfasalazină-tb, mesalazină-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima etapă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1g/24 în proctite (rectite)
- Clisme: 1g /24h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimat: 2-4 g.zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune- menținerea remisiunii dozele se reduc; prin tatonare, la jumătate.

b. *Corticosteroizii* (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison,) se administrează în formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de 40-60mg/24h.

Metylprednisolonul (50-60mg/zi, Hidrocortisonul (200-300mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24h , 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5mg/Kg corp/24h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3-4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi..

Metotrexatul (25mg im /săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

- a. *Preparatele 5-ASA-* sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2-4 g/24h, Salofalk 3-4,5g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă acesta s-a obținut.
- b. *Corticosteroizii:* (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 40-60mg/24h. Budesonidul (3-9Mg/24h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50-60mg/zi, Hidrocortisonul (200-300mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24h , 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5mg/Kg corp/24h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3-4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

- c. Metotrexatul (25mg im /săptămână) poate fi administrat și în faza acută

- d. *Antibioticele* cu spectru larg(Metronidazol,Ciprofloxacina,Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC(abcese supurații perianale,exacerbări bacteriene suprastructurale)

IV.TRATAMENTUL BIOLOGIC

Indicatiile tratamentului biologic (influximab-original și biosimilar si adalimumab-original și biosimilar):

1. Boala Crohn:

- a. Pacienti adulti, cu boala Crohn moderata sau severa, cu esec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40-60 mg+ Imunomodulatori (Azatioprina-2,5mg/kg,sau-6MP-1,5mg/kg,sau Metotrexat 25mg intramuscular/sapt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.
- b. Boala Crohn fistulizanta, fara raspuns la tratamentul standard, in absenta abceselor (ecoendoscopie endorectala,RMN)
- c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b.Crohn (clinic, biologic, endoscopic)
- d. Pacienti cu boala Crohn severă-(fulminantă) care nu raspund în 3-5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boala severă și minim 2 dintre urmatoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamatiei peste valorile normale, prezenta afectarii perianale ileala de la debut, pacienti cu fenotip fistulizant sau stenozant). In aceste cazuri terapia biologica singura sau in asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.
- e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, in esec la tratament standard , pot fi tratati cu adalimumab (forme moderate sau severe de boala) sau cu influximab (forme severe).

2. Colita ulcerativa

- a. Colita ulcerativa activa moderata sau severa,cu localizare stânga sau stânga extinsă-pancolită, la pacientii adulti, aflati in esec terapeutic la terapia standard(5-ASA: 2-4g + Prednison (40-60mg)+ Imunomodulator (AZA2-2,5mg/kg, sau 6-MP 1,5mg/kg, sau Metotrexat 25mg im/sapt)

- b. Colita ulcerativa activa severa la copii între 6 și 17 ani, cu extensie cel puțin E2, aflați în eșec terapeutic la terapia standard - indicație doar pentru infliximab.
- c. Colita ulcerativa/colita în curs de clasificare, acută gravă (colita fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3-5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5cm (eco,CT)– indicație numai pentru infliximab.

A. Tratamentul de inducție:

- Adalimumab -original și biosimilar cu administrare subcutanată:
 - la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
 - la adulți- 160mg inițial (sau 80mg) urmat de 80mg(sau 40mg) la două săptămâni, în b.Crohn
 - copii cu greutatea < 40 kg – 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni- în b.Crohn
 - copii cu greutatea >40 kg – 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior – 40 mg la fiecare săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior.-în b.Crohn
- Infliximab-original și biosimilar
 - la adulți și copii > 6 ani inducția se face cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni)- în b.Crohn și colita ulcerativă.

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- Infliximab 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni
- Adalimumab, subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni.

C. Evaluarea raspunsului terapeutic

Raspunsul terapeutic va fi evaluat la 12 saptamani de la initierea terapiei si, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de cate ori se suspecteaza pierderea raspunsului. *Lipsa raspunsului primar* la 12 saptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Raspunsul terapeutic va fi apreciat prin incadrarea intr-una dintre urmatoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

- a. Remisiune *clinica* (dispariția simptomelor clinice) *clinico-biologică* (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) *endoscopica* (vindecarea mucosală) *histologica* (fara elemente inflamatorii) – Fistulele se inchid iar scorul CDAI < 150 puncte.,
- b. Raspuns partial–ameliorare clinico-biologica(ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scaderea scorului CDAI cu > 100 puncte scaderea drenajului fistulelor cu > 50%
- c. Recadere-pierderea răspunsului:reaparitia simptomelor,a modificarilor biologice,endoscopice. Valoare predictiva ridicată: cresterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativa:

- a. Remisiune *clinică*-dispariția simptomelor,*clinico-biologică* (fără simptome și probe biologice normale), *endoscopica* (vindecare mucosală) *histologica* (fara elemente inflamatorii de tip acut):
- b. Raspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologica,eventual endoscopica cu persistența eritemului,granulației și stergerea desenului vascular
- c. Recadere-pierderea raspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.
- d. Monitorizare dupa obtinerea remisunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinica, biochimica, calprotectina fecala, eventual endoscopica/RMN daca valoarea calprotectinei este crescuta.

e. Recaderea sau pierderea secundara a raspunsului la tratament.

Recomandări:

a. Verificarea compliantei la tratament

b. Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenta unui abces, infectia cu CMV sau C. difficile, etc) si reevaluarea raspunsului terapeutic dupa corectarea cauzei respective.

c. optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

- Cresterea empirica a dozelor si/sau scaderea intervalului de administrare pentru biologicul folosit anterior, urmata de reevaluarea raspunsului terapeutic la 12 saptamani.
- Adaugarea unui imunomodulator (AZA)- poate ameliora raspunsul și prelungi remisiunea.
- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF si anticorpilor antidrog specifici si ghidarea terapiei in functie de rezultatul acestor determinari (*opțiune ideala dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent*): oprirea tratamentului (nivel normal-fără anticorpi),cresterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimarea agenului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor-(ultimele doua variante doar pentru infliximab).

DCI: CETUXIMABUM

A. Cancer colorectal

I. Indicații

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type),
 - o în asociere cu chimioterapie pe bază irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - o în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - o ca monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin și irinotecan a eșuat

NOTĂ: Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan

II. Criterii de includere

- cancer colorectal (confirmat histopatologic) în stadiul metastatic (stabilit imagistic) care prezintă gena RAS non-mutantă (wild-type)
 - o în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan, indiferent de linia de tratament
 - o în asociere cu chimioterapie pe bază de oxaliplatin, în linia I de tratament
 - o ca monoterapie la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin și irinotecan a eșuat
- *NOTĂ:* Cetuximab poate fi administrat ca monoterapie și la pacienții la care terapia pe baza de oxaliplatin a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan
- vârstă > 18 ani
- funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
- radioterapie externă terminată cu mai puțin de 14 zile în urmă sau persistența toxicităților determinate de radioterapie
- boală pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
- sarcină/alăptare
- mutații RAS prezente

IV. Posologie

- doză de încărcare: 400 mg/m², ulterior 250 mg/m² săptămânal

- *Alternativ*: 500 mg/m² la 2 săptămâni, fără doză de încărcare

V. Monitorizare

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii, la 3-6 luni.

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad ≤ 2 (vezi RCP pentru criteriile de modificare a dozei)

VII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală

B. Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului

I. Indicații

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asocieră cu radioterapia
- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asocieră cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)

II. Criterii de includere

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului avansat local, în asocieră cu radioterapia

- Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului recurent/metastatic în asociere cu chimioterapia pe bază de derivați de platină (până la maxim 6 cicluri), urmat de terapia de menținere (monoterapie)
- Vârstă > 18 ani
- Funcție hematologică, hepatică, renală care permit administrarea tratamentului citostatic și a inhibitorului de EGFR
- ECOG PS 0-2

III. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă
2. Boala pulmonară interstițială sau fibroză pulmonară
3. Sarcină / alăptare
5. Reacții adverse severe de tip șoc anafilactic legate de cetuximab
6. Reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific.

IV. Posologie

Doza de încărcare : 400mg/m², ulterior 250mg/m² săptămânal

NOTĂ: Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Înaintea primei perfuzii, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

Dacă în timpul tratamentului cu cetuximab apar reacții cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie întreruptă sau reduse dozele (vezi RCP secțiunea 4.4 reacții cutanate).

Pentru cancerul cu celule scuamoase ale capului și gâtului recurent și/sau metastatic care nu au primit anterior chimioterapie pentru aceasta afecțiune, se recomandă Cetuximab asociat cu Cisplatin/Carboplatin și 5 Fluorouracil timp de 6 cicluri urmat de tratament de întreținere cu Cetuximab până la progresia bolii.

V. Monitorizare

- Monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului

- Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii la 3-6 luni

VI. Criterii de întrerupere

a) definitivă

- progresia bolii
- sarcina/alăptarea
- reacții cutanate de gradul 4 care apar pentru a patra oară și nu se reduc la gradul 2 sub tratament specific
- decesul pacientului
- terminarea iradierii (în cazul asocierii cu radioterapia)

b) temporară

- în cazul apariției unor reacții adverse severe, se va temporiza administrarea până la remiterea acestora la un grad 2 (vezi RCP pentru

VII. Prescriptori: medici specialiști oncologie medicală.”

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

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

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

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

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

1. Vârsta și greutate:

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

2. Prezența uneia dintre formele active de boală

Se definește ca artrită activă:

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

Următoarele forme de AIJ pot beneficia de terapie biologică:

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

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

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

- artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;
- sensibilitate a articulațiilor sacroiliace și/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator și imagistică sugestivă (IRM)
- antigenul HLA-B27 prezent

- uveita anterioară acută (simptomatică)
- antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

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

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

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

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

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

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

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

- metotrexat în doză de 0,6 mg/kg/săptămână sau 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăși doza de 20 mg/săptămână (doza adultului) timp de minim 3 luni – sau
- sulfasalazină în doză de 50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi) timp de minim 3 luni – sau

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

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

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

5. Absența contraindicațiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

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

- **confirmarea absentei infecției TB și cu virusurile hepatitice B și C.**

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice cuprinde:

a. Tuberculoza

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

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartrite reumatoide elaborat de Societatea Româna de Reumatologie.

b. Hepatitele virale

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

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice.

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

II. Schema terapeutică cu agenți biologici

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

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

a) **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

- în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat. Doza de adalimumab recomandată este :

este

- pentru pacienții cu greutate între 10 kg până la <30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau >30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

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

- pentru pacienții cu greutate între 15 kg până la <30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate egală sau >30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

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

b) **Tratamentul cu etanercept (biosimilar și original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

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

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

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

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

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

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

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

d) **Tratamentul cu tocilizumab** este indicat în asociere cu metotrexat la pacienții cu **artrită idiopatică juvenilă forma sistemică** care au avut un răspuns inadecvat la

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

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

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg, doza de tocilizumab este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni, iar pentru pacienții cu greutate mai mică de 30 kg, doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni. Doza se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

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

III. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenți biologici

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

1. Definirea ameliorării:

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

2. Definirea agravării (puseului):

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

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

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

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

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

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

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

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

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

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

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

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

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

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

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

2. Criterii particulare:

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

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

V. Precauții

1. Vaccinări.

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

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

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

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

- pulse-terapie cu metil-prednisolon;
- corticoterapia în doze ≥ 2 mg/kg/zi sau ≥ 20 mg/zi mai mult de 14 zile;
- MTX ≥ 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
- sulfasalazina ≥ 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);

- ciclosporina $\geq 2,5$ mg/kg/zi;
- azatioprina $\geq 1-3$ mg/kg/zi;
- ciclofosfamida $\geq 0,5 - 2$ mg/kg/zi;

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

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

2. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.

VI. Medici curanți si medici prescriptori

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

- diagnosticul cert de artrită idiopatică juvenilă după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluție sub tratament, data inițierii și data opririi tratamentului);
- starea clinică (număr de articulații dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcționale);
- scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient sau aparținător, care este completată direct pe fișă, aceasta fiind semnată și datată de către părinte sau tutorele legal;
- nivelul reactanților de fază acută a inflamației (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA \geq interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
- rezultatele markerilor serologici pentru infecțiile cu virusuri hepatice B și C;
- recomandarea tratamentului cu agenți biologici (justificare pentru inițiere, continuare sau switch);
- avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;

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

Medicul curant are obligația să discute cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații și necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmește dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informațiilor medicale incluse și documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziția Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidențial al informației despre pacient. Medicul curant va solicita părintelui sau tutorelui legal să semneze o declarație de consimțământ privind tratamentul aplicat și prelucrarea datelor sale medicale în scopuri științifice și medicale. Declarația de consimțământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situațiilor declarația de consimțământ se întocmește o singură dată.

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

Prescripția poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații

în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate”.

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM(ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM****

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40-60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
2. dactilită;
3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);
4. absența factorului reumatoid;
5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

- oligo-artrita asimetrică;
- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

II. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenționale (csDMARDs) și remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau

granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.

- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;

- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);

- ciclosporina: 3-5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asocieri. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for PSoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;

- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;

- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);

- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA (VAS \text{ în cm}) + PtPain (VAS \text{ în cm}) + CRP (mg/dL)$.

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

- remisiune: $DAPSA \leq 4$;

- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < \text{DAPSA} \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < \text{DAPSA} \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): $\text{DAPSA} > 28$.

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapierilor blocante de TNF α . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat biologic, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate. Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice,

medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL17 (secukinumabum)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:
 - 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
 - PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.
3. Eșecul la terapia convențională:
 - pacienții cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor

cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;

- pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. *Tuberculoza*

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

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

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

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

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

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca prima soluție terapeutică biologică oricare dintre următorii inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar) sau secukinumab, fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- **adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;

- **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

- **etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.

- **golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.

- **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artropatie psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNF α utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins tinta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul „Continuarea tratamentului”), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea biologicului cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-medicament biologic.

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice „treat to target”, obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament

(DAPSA85, DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < \text{DAPSA} \leq 28$) sau înaltă ($\text{DAPSA} > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA (DAPSA50) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

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

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), sau secukinumabum, în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adverse (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Aceasta reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- Adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

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

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

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

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

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

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiei biologice, conform RCP fiecărui produs;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

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

12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

III. Prescriptori

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

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

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);

- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

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

- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;

- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

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

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN SPONDILITA ANCHILOZANTĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: ADALIMUMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**, ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFlixIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMAB****

I. Definiția afecțiunii

Spondilita anchilozantă (SA), care face parte din grupul spondilartritei axiale, este o boală inflamatoare cronică care interesează predominant coloana vertebrală, dar și articulațiile periferice, caracteristica majoră fiind afectarea precoce a articulațiilor sacroiliace. Impactul socioeconomic al spondilitei anchilozante este reprezentat de:

1. prevalența (0,5% - 1%), debutul la vârste tinere (18 - 30 ani), în perioada cea mai productivă a vieții;
2. evoluție rapid progresivă spre anchiloză ce determină pensionarea în primul an după diagnostic a 5% dintre pacienți și invaliditatea a 80% dintre pacienți după 10 ani; speranța de viață a pacienților este redusă cu 5 - 10 ani;
3. costuri indirecte mari (aproximativ 75%) prin pensionare înaintea limitei de vârstă, invaliditate severă ce nu permite autoîngrijirea, pacienții având frecvent nevoie de însoțitor.

II. Tratamentul spondilitei anchilozante

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii (axiale, periferice, extra-articulare);
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
 - activitatea bolii/inflamație;
 - durere;
 - nivel de funcționalitate/dizabilitate;
 - afectare a articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.
- c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă);
- d) dorințele și expectativele pacientului.

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite în tratamentul pacienților cu spondilartrite. Evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime pe o perioadă de minimum de 6 săptămâni.

- sulfasalazina - este cel mai folosit medicament de fond cu nivel de indicație în tratamentul afectărilor periferice din spondilita anchilozantă. Nu influențează evoluția formelor axiale sau entezitele. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare după 4 luni de tratament.

- terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SA, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii într-un stadiu avantajos, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

Criterii de includere a pacienților cu spondilită anchilozantă în tratamentul biologic cu blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL17 (secukinumab):

1. Diagnostic cert de spondilită anchilozantă conform criteriilor New York (1984), adaptate:

- a) durere lombară joasă și redoare matinală de peste 3 luni care se ameliorează cu efortul și nu dispăre în repaus;
- b) limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- c) limitarea expansiunii cutiei toracice, față de valorile normale corectate;
- d) criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografie sau prezența de leziuni active (acute) pe imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) reprezentate în special de edem osos subcondral.

Diagnosticul cert de spondilită anchilozantă presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă:

- BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS \geq 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)
- VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

- ASDAS \geq 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS \geq 2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate medie);
- ASDAS \leq 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

- a) cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate pentru pacienții cu forme axiale. Pacienții cu afectare axială nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;
- b) sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);
- c) răspuns ineficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entezitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNF α la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. *Tuberculoza*

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

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al SA elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

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

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

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

Scheme terapeutice

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

Blocanții TNF α utilizați în SA:

1. adalimumabum original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat;

2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat;

3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat;

4. golimumab: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii;

5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.

Blocanți de IL17 utilizați în SA - secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4).

Evaluarea răspunsului la tratamentul biologic

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):

- delta ASDAS $\geq 1,1$ - ameliorare clinică importantă,
- delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
- delta ASDAS < 1,1 - ameliorare clinică absentă

2. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

- a) se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
- b) se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
- c) delta ASDAS $\geq 1,1$.

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie ($1,3 < \text{ASDAS} < 2,1$) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind $\text{ASDAS} \leq 1,3$ (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

d) pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.

e) pacienții care sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Pacientul nonresponder se definește ca: $\text{ASDAS} \geq 3,5$ (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau $\text{delta ASDAS} < 1,1$; $\text{BASDAI} < 50\%$ ameliorare (sau $\text{BASDAI} > 4$); VSH și/sau $\text{CRP} > 50\%$ față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS \leq 1,3 și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;

- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări.

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

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

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

3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic;

8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;

9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

10. pierderea calității de asigurat;

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

12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;

14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

III. Prescriptori

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

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

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de SA;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
- BASDAI, ASDAS;
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);

- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic,

precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, CERTOLIZUMABUM**, RITUXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**, ABATACEPTUM** ȘI A REMISIVELOR SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB****

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienți cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);

- eroziuni evidențiate imagistic;
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criteriile de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică și cu remisie sintetice țintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisie sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenționale (csDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs);
- remisie biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisie sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

	<i>Puncte</i>
A. Afectarea articulară ¹	
1 articulație mare ²	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) ³	2
4-10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari)	3
> 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) ⁴	5
B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁵	
FR și anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁶	
PCR și VSH normale	0

PCR sau VSH crescute	1
D. Durata simptomelor⁷	
< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1

Note:

1. afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează.

2. articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene.

3. articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpene.

4. se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.).

5. valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic.

6. valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local.

7. durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament.

Abrevieri: FR – factor reumatoid, CCP – cyclic citrullinated peptides, PR – poliartrită reumatoidă, PCR – proteina C reactivă, RCC – radiocubitocarpene, VSH – viteza de sedimentare a hematiilor.

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);

- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);

- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;

- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);

- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică și sintetică țintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;

- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:

- ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;

- azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici ($\leq 7,5$ mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale), însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28). Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;
- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- DAS28 $\leq 2,6$ = remisiune;
- DAS28 $> 2,6$ și $\leq 3,2$ = naivitate scăzută a bolii (LDA);
- DAS28 $> 3,2$ și $< 5,1$ = activitate moderată a bolii (MDA);
- DAS28 $\geq 5,1$ = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

<i>nivel DAS atins</i>	<i>scăderea DAS28</i>		
	<i>$> 1,2$</i>	<i>$0,6-1,2$</i>	<i>$< 0,6$</i>
DAS28 $< 3,2$	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns

$3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
$\text{DAS28} > 5,1$	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Pacienții cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicația informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenții biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum (original și biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original și biosimilar), tocilizumabum, abataceptum și cu remisie sintetice țintite (baricitinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisie sintetice țintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);

2.a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;

2.b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. 1). Pentru oricare categorie 2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

- 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);
- și 2 din următoarele 3 criterii:
 - redoare matinală peste 60 de minute;
 - VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
 - proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv convențional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regula 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs)

1. *Tuberculoza*

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al

medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

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

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

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

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenții biologici și terapii sintetice țintite (tsDMARDs)

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab original și biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;
- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), rituximab (original și biosimilar);
- sau un preparat sintetic țintit (tsDMARDs) (baricitinib)

Tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) și sintetică țintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului sau remisivului sintetic țintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de tocilizumab sau de sintetic țintit (tsDMARDs). De menționat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situații speciale ce trebuie documentate: adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, baricitinib.

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);

- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărei determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice „treat to target (T2T)” obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs): la pacienții având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNF α biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNF α după eșecul primului; în cazul eșecului celui de-al doilea blocant TNF α din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acțiune;

- abatacept;
- rituximab (original și biosimilar);
- tocilizumab;
- o terapie sintetică țintită (tsDMARDs) (baricitinib).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. **Clasa blocanților de TNF α :** adalimumab (original și biosimilar), certolizumab, etanercept (original și biosimilar), golimumab, infliximab (original și biosimilar)

1. Adalimumab (original și biosimilar): se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu

este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

2. Certolizumab: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Etanercept (original și biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumab: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeași dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

5. Infliximab (original și biosimilar): se utilizează în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul

curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

B. Clasa blocanților co-stimulării limfocitelor T - abatacept: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

C. Blocanți ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
- > 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conținutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisivile sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original și biosimilar)

Tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă (DAS28 > 3,2) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de TNF α), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrie.

În situații particulare menționate mai jos, rituximab (original și biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):

- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab (original și biosimilar) se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original și biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original și biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original și biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original și biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală ($DAS\ 28 \geq 3,2$); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu $\geq 1,2$, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E. Terapia cu remisive sintetice țintite (tsDMARDs) - baricitinib: se utilizează în doză de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este recomandată la pacienții cu vârste > 75 ani, la cei cu infecții cronice sau recurente, la pacienții cu clearance al creatininei între 30 și 60 ml/min și la pacienții care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3) cum fi probenecidul.

Atitudinea la pacienții cu poliartrită reumatoidă aflați în remisiune persistentă

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- numărul articulațiilor dureroase ≤ 1 ;
- numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1 ;
- proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) $\leq 3,3$, definit conform formulei $SDAI = NAD28 + NAT28 +$ evaluarea globală a pacientului pe o scală (0-10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0-10) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic și sintetic țintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs), în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- adalimumab (original și biosimilar): 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.

- etanercept (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- golimumab: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări.

- rituximab (original și biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1,2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).

- tocilizumab: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

- baricitinib: 4 mg/zi - se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sau contraindicații pentru acestea:

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice și sintetice țintite (tsDMARDs):

- 1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
- 1.2. tratamentul biologic și sintetic țintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
- 1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original și biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original și biosimilar), tocilizumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
- 1.4. sarcina/alăptarea: la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
- 1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
- 1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
- 1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
- 1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice și sintetice țintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;
- 1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
- 1.10. pierderea calității de asigurat;
- 1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare: 2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
- 2.2. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab (original și biosimilar): pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);
- 2.3. pentru agenții anti-TNF α (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like;
- 2.4. pentru baricitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L, număr absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/minut și pacienții cu insuficiență hepatică severă.

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice. Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;

- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici sau sintetici țintiți (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și

limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

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 (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);

-calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;

-pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;

-pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverința de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asiguraților potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA-terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate pe durata spitalizării.

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. Apremiplast (medicament încă nerambursat în România) poate fi utilizat în terapia sistemică a psoriazisului vulgar.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu agenți biologici 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 si biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab-original si 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 si 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 fata de momentul initial, 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 tinta 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 tinta terapeutică la doza cu frecvența 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 frecvența crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumab-original si 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

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 nici un 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-murină produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab-original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și biosimilar.

Ixekizumab este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 de săptămâni de tratament.

Secukinumab este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celulele ovariene de hamster chinezesc. Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Ustekinumab – este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADNului.

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Criteria de includere in tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criteria 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 zona) de peste 6 luni

și

-DLQI > 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 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 25-50mg zilnic

-ciclosporină 2-5mg/kgc zilnic

-fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie

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 includere in tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criteria de eligibilitate ale pacienților copii (4-18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

-pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari – cuantificate prin scorurile specifice de zona) de peste 6 luni

și

-pacientul are vârstă între 4-18 ani

și

-scor cDLQI > 10

și

-pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

-eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):

-a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice si 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
- 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

Alegerea agentului biologic se va face 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 biologice. 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 (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).

Criteria de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția ixekizumab, secukinumab, ustekinumab și etanercept - la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
6. orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
2. infecție HIV sau SIDA
3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).

8. orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

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)
- și
- scăderea cu 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut tinta 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 tinta terapeutică), 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.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.
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 (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI(sau scoruri de zona) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Infecție TBC	-testul cutanat tuberculinic <i>sau</i> -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

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zona) 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 tinte terapeutice- la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zona reduse la jumătate 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 mentinerii tinte terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tinte terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	-PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zona reduse la jumătate, fata de valoarea initiala -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 <i>sau</i> -IGRA	La 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval. Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumoftiziolog
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

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/infirmitatea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) la 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog . - Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic

În cazul pacienților care nu ating sau nu mențin tinta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior. 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 (de exemplu: inițiere, respectarea perioadei de eliminare din organism a preparatului anterior).

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.

Daca “**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:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

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 casuță 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 2. Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

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: dieta <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/>			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine – descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme – descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis : anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului : anul _ _ _ _ luna _ _

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR – se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data 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)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			

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)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			

Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacitatii clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE- LA INTERVAL DE 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 eficacitatii 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. 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 in Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii tinte terapeutice 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 și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala

prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(*pentru 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 dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUMEPRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura si parafa medic :

Data: __ / __ / ____

Anexa 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 nașteri

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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: dieta <input type="checkbox"/> oral			
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 incepere 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)			

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)			
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)

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 eficienței 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 in Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea tinte terapeutice 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).....

Semnatura si parafa medicului”

“DCI: ATALUREN

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Ataluren este indicat în tratamentul pacienților ambulatorii cu vârsta de 2 ani și peste (≥ 2 ani) cu Distrofie musculară Duchenne (DMD) determinată de o mutație de tip nonsens la nivelul genei distrofinei. Tratamentul cu Ataluren se va adăuga tratamentului preexistent, incluzând tratamentul cu corticosteroizi, terapia fizică.

Pacienții cu DMD, fără mutație nonsens, NU trebuie să primească ataluren.

Pacienților, parintilor sau tutorilor legali (in funcție de varsta pacientului) trebuie să li se prezinte criteriile de includere și excludere din tratamentul cu Ataluren, înainte de începerea tratamentului !

II. CRITERII DE INCLUDERE*

- VÂRSTA: pacienți cu vârsta ≥ 2 ani;
- DIAGNOSTIC: distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei (nmDMD) (Prezența unei mutații nonsens în gena distrofinei trebuie determinată prin testare genetică);
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacientul trebuie să aibă capacitate de deplasare păstrată (merge 10 pași fără sprijin);
- CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT: tratamentul va fi început numai după ce pacienții /părinții sau tutorii au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

*Pentru includerea în programul de tratament, medicul Neurolog Pediatru sau Neurolog (pentru pacienții peste 18 ani) va întocmi un dosar care va fi evaluat în unul dintre Centrele de expertiză (enumerare mai jos).

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- VÂRSTA: sub 2 ani ;
- GREUTATEA: sub 12 kg ;
- DIAGNOSTIC: pacienți cu distrofie musculară Duchenne care nu prezintă o mutație nonsens (aceștia nu trebuie să primească ataluren) ;
- Pacienti cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți ;
- ETAPA EVOLUTIVĂ: pacienți cu distrofie Musculara Duchenne care și-au pierdut capacitatea de deplasare (nu merg 10 pasi fără sprijin) ;
- CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT: refuzul semnării de către pacienți/părinți, tutori a consimțământului informat privind administrarea medicamentului, criteriile de

includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate, înainte de începerea tratamentului.

IV. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- Pacient necompliant la evaluările periodice (mai puțin de 2 prezentări în Centrele de Expertiză în 14 luni);
- Dacă un pacient pierde ambulația (de ex. nu mai poate sta în picioare cu susținere și devine complet dependent de scaunul rulant) pentru toate activitățile din casă sau din afara casei (cauza pierderii ambulației nefiind accident sau boală intercurrentă), pentru o durată de timp mai mare de 6 luni, medicul trebuie să discute cu familia oprirea tratamentului cu ataluren. Tratamentul trebuie oprit nu mai târziu **de 6 luni** după ce a devenit non-ambulator. Urmărirea pacienților se va face în continuare conform standardelor europene de îngrijire. Pacienții trebuie să vină în continuare la cel puțin 2 vizite de monitorizare în Centrele de Expertiză în 14 luni ;
- Renunțare a pacientului;
- Întrerupere din cauza reacțiilor adverse.

Utilizarea concomitentă a aminoglicozidelor administrate intravenos este contraindicată. Dacă este necesar tratamentul intravenos cu aminoglicozide, trebuie întrerupt tratamentul cu ataluren. Tratamentul se poate relua la 2 zile după administrarea aminoglicozidelor.

V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ataluren trebuie administrat pe cale orală în 3 doze, în fiecare zi.

Prima doză trebuie luată dimineața, a doua la prânz și a treia seara. Intervalele recomandate dintre doze sunt de 6 ore între doza de dimineață și cea de prânz, de 6 ore între doza de prânz și cea de seară și de 12 ore între doza de seară și prima doză din ziua următoare.

Pacienții pediatrici cu greutatea corporală ≥ 12 kg sunt tratați conform recomandărilor de administrare a dozelor aferente intervalului de greutate corporală.

Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală dimineața, de 10 mg/kg greutate corporală la prânz și de 20 mg/kg greutate corporală seara (pentru obținerea unei **doze totale zilnice de 40mg/kg greutate corporală**).

Ataluren este disponibil sub formă de plicuri a câte 125 mg, 250 mg sau 1 000 mg.

În tabelul de mai jos sunt informațiile privind concentrația (concentrațiile) de substanță din plic care trebuie utilizată (utilizate) pentru obținerea dozei recomandate în raport cu intervalul de greutate corporală.

Interval de greutate corporală (kg)		Număr de plicuri								
		Dimineața			Prânz			Seara		
		Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg	Plicuri de 125 mg	Plicuri de 250 mg	Plicuri de 1000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

Mod de administrare:

Ataluren trebuie administrat pe cale orală după amestecarea medicamentului, pentru a se obține o suspensie, într-un lichid sau în alimente semi-solide. Plicurile trebuie deschise numai în momentul pregătirii dozei. Întregul conținut din fiecare plic trebuie amestecat cu cel puțin 30 ml de lichid (apă, lapte, suc de fructe) sau cu 3 linguri de aliment semi-solid (iaurt sau sos de mere). Doza pregătită trebuie omogenizată bine înainte de administrare. Cantitatea de lichid sau de aliment semi-solid poate fi crescută după preferința pacientului. Pacienții trebuie să ia doza în întregime.

VI. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU ATALUREN

La includerea în Programul de tratament cu ataluren se documentează următoarele :

- Rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei;
- Creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C;
- Colesterolul total, LDL, HDL și trigliceridele;
- Evaluare clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială (anexa 1).

Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu ataluren :

- Luna a 3-a și a 9-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - de către medicul curant / medicul din ambulatoriul de specialitate ;
- Luna a 6-a și a 12-a ale fiecărui an de la inițierea tratamentului - într-unul din Centrele de Expertiză de Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie.

Evaluarea în cadrul monitorizării va cuprinde:

- Evaluare clinică conform fișei clinice de monitorizare (Fișa de evaluare clinică follow-up) (anexa 2) la fiecare 3 luni, conform standardului de îngrijire;
- la interval de 6 luni:
 - creatinina serică, uree serică și monitorizarea cistatinei C ;
 - tensiunea arterială sistolică și distolică în stare de repaus la bolnavii cu nmDMD care primesc ataluren concomitent cu corticosteroizi ;
- la interval de 12 luni: colesterolul total, LDL; HDL; trigliceride.

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea neurologie pediatrică și neurologie, cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al distrofiei musculare Duchenne la copii și adulți.

1. Dosarul pacientului este realizat de fiecare medic prescriptor in parte. Acesta se trimite împreună cu pacientul în Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, **pentru confirmarea diagnosticului de certitudine. Se completează fișa clinica inițială (anexa 1).**
2. Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face de către medicii din Centrele de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie cu experiență în domeniul bolilor neuro-musculare, 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, cu reevaluare în vederea continuării).
3. Eliberarea medicamentului se face în regim de circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică eliberată LUNAR de către medicii Neurologi Pediatri sau Neurologi (pentru pacienții cu vârsta mai mare de 18 ani).
4. O dată la 6 luni se face evaluarea în centrul de expertiză, conform cu standardele europene de îngrijire ("standard of care"); medicul curant / din ambulatoriul de specialitate va trimite o copie a evaluării din luna a 3-a, respectiv a 9-a; Centrul de Expertiză transmite medicului curant / din ambulatoriul de specialitate recomandarea de continuare a tratamentului pentru 6 luni sau recomandarea de întrerupere a tratamentului.

MENȚIUNE - medicul curant / din ambulatoriul de specialitate, neurolog pediatru / neurolog va monitoriza pacientul și va păstra legătura cu familia; dacă apare un eveniment (de exemplu pierderea ambulației timp de 0-6 luni sau un eveniment advers major sau o reacție alergică la medicație - a se vedea criteriile de excludere sau de oprire a medicației - va semnala acest lucru Centrului de Expertiză și va trimite pacientul pentru oprirea tratamentului. În caz de deces al pacientului – va anunța imediat Centrul de Expertiză.

Centre de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie

- Spitalul Clinic de Psihiatrie "Prof. Dr. Al. Obregia" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Clinic de Copii "Dr. V. Gomoiu" București - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică;
- Spitalul Universitar de Urgență București – Clinica Neurologie (pentru pacienții ajunși la vârsta adultă).

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI VA CONȚINE URMĂTOARELE DOCUMENTE:

- datele de identificare (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
- referat de justificare, parafat și semnat de medicul specialist/primar neurolog pediatru / neurolog. Referatele de justificare vor fi înregistrate la Casa de Asigurări de Sănătate, astfel încât toți bolnavii să fie luați în evidență la nivelul CJAS;
- Formularul de verificare a criteriilor de tratament cu Ataluren;
- Consimțământul informat al părintelui (tutorei legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol);
- bilet de extemare dintr-un Centru de Expertiză de Neurologie Pediatrică / Neurologie, care să ateste diagnosticul de Distrofie musculară Duchenne cu mutație nonsens;
- buletin de testare genetică care să ateste diagnosticul de distrofie musculară Duchenne cu mutație genetică nonsens, semnat și parafat de un medic specialist / primar genetician;
- evaluarea capacității de deplasare a pacientului (conform fișei de evaluare inițială din Programul Național DMD – anexa 1 a prezentului protocol);
- greutatea pacientului;
- colesterolul total, LDL, HDL, trigliceride;
- creatinina serică, uree serică și cistatina C;
- tensiunea arterială sistolică și diastolică în stare de repaus la bolnavii care primesc corticosteroizi.

Anexa 1

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie

.....

Fișa clinică de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Ataluren a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker

Nume	
Prenume	
Data nașterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	

Diagnostic	<input type="checkbox"/> Distrofie musculară Duchenne (DMD) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Becker (DMB) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară formă intermediară (DMI) <input type="checkbox"/> Necunoscut / altele (detaliere)*
Adresa	
Telefon, email	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume tata	
Frați (nume, prenume, vârstă)	
Surori (nume, prenume, vârstă)	
Arbore genealogic	
Antecedente heredocolaterale de boală musculară	<input type="checkbox"/> Pozitive (detaliere) <input type="checkbox"/> Negative
Antecedente personale fiziologice	
DPM (mers independent, dezvoltare cognitivă, limbaj,	<input type="checkbox"/> Mers independent achiziționat la vârsta de (luni):..... <input type="checkbox"/> Dezvoltare cognitivă în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormală <input type="checkbox"/> Limbaj receptiv în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal

comportament)	<input type="checkbox"/> Limbaj expresiv în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> Comportament în prezent: <input type="checkbox"/> N; <input type="checkbox"/> Anormal
Vârsta la diagnostic	
Institua unde a fost diagnosticat	

*copil cu hipercreatinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment

ISTORIC ȘI INFORMAȚII CLINICE NECESARE

- motivul prezentării la medic:
- elementele de debut pot fi:

Caracteristici clinice	DA	NU
Deficit muscular		
Hipertrofie musculară		
Mers pe vârfuri		
Mialgii/crampe		
Mioglobinurie		
Disfuncții cognitive		
Întârziere în DPM		
CK crescute, asimptomatic		
Complicații la anestezie		
Diagnostic prenatal		

- status-ul tratamentului cortizonic:
 - da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)
 - nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
 - niciodată
 - necunoscut
- afectare cardiacă
 - da, fără alte detalii (de la vârsta de)
 - aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de.....)
 - cardiomiopatie (de la vârsta de)
 - nu
 - necunoscut

- ventilație non-invazivă
 - da, tot timpul
 - da, parte din timp
 - nu
- ventilație invazivă
 - da, tot timpul
 - da, parte din timp
 - nu
- primește medicație cardiacă
 - da (detaliere la sfârșitul documentului)
 - nu
 - necunoscut
- chirurgia scoliozei
 - da (la vârsta de.....)
 - nu
 - necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, șamd)
 - da (detaliere)
 - nu
 - necunoscut
- funcția motorie cea mai bună în prezent
 - poate merge independent în prezent
 - nu poate merge fără suport / ajutor
- folosește fotoliu rulant în prezent
 - nu
 - o parte din timp (de la vârsta de.....)
 - tot timpul (de la vârsta de
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
 - da, în prezent (numele medicamentului.....)
 - nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului.....)
 - niciodată
 - necunoscut

DATE CLINICE ȘI EXAMEN CLINIC GENERAL

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălțime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc corticoterapie	

EVALUARE FUNCȚIONALĂ

Umeri și membre superioare	DA	NU
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesorii		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masa		
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale		
Șolduri și membre inferioare		
1. Merge și urcă scările fără ajutor		
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor		
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările		

6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

EVALUARE FUNCȚIONALĂ

Manevră (unitate de măsură)	Rezultat
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Aleargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment** (scor... /.....)	

**această scală va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI***(copii > 5 ani, QD (2-4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2-4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învățare	
Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***se va menționa tipul testului efectuat;

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă răspunsul este DA)

ANALIZE UZUALE

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total	
GPT		LDL colesterol	
Uree serică		HDL colesterol	
Creatinină serică		Trigliceride	

TESTE GENETICE

- ca prim test diagnostic: DA; NU
- ca al doilea test diagnostic: DA; NU
- ce metodă s-a folosit:
- rezultatul analizei genetice care confirmă mutația nonsens la nivelul genei distrofinei:

BIOPSIE MUSCULARĂ

- ca prim test diagnostic (înaintea testării genetice): DA; NU
- ca al doilea test diagnostic (după testarea genetică): DA; NU
- mușchiul unde s-a efectuat (deltoid, biceps, cvadriceps, gastrocnemian, alt mușchi)
- data biopsiei /vârsta la care s-a efectuat)
- nu s-a efectuat

REZULTAT BIOPSIE MUSCULARĂ (dacă s-a efectuat)

- imunohistochimie
- testare prin metoda Immunoblot (western blot)
- cantitate de distrofină: normală/scăzută/nu s-a efectuat
- dacă avem un raport în % pentru cantitatea de distrofină:
- utrofina: prezentă/absentă/modificată cantitativ

EVALUARE CARDIACĂ

- EKG:
 - normal
 - anormal (detaliere):.....
 - Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
 - normală
 - anormală
 - fracția de ejecție a VS (valoare):
 - Data efectuării:

EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani în funcție de intelect și cooperare):
 - capacitate vitală
 - volum expirator forțat:%
 - Data efectuării:

EVALUARE RUDE

➤ **FRATE / FRAȚI (dacă este cazul):**

- Clinica
- CK
- Genetica

➤ **SORĂ / SURORI (dacă este cazul)**

- Clinica
- CK
- Genetica

➤ **MAMA**

- Clinica
- CK
- Genetica

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

➤ Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament:

➤ Reacții adverse:

ALTE TRATAMENTE

➤ Medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, calciu), doze, de când primește tratament:

...

A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient de a înregistra datele în Registrul Național:

DA

NU

A fost completat consimțământul de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea de ataluren:

DA

NU

SE RECOMANDĂ:

ATALUREN – doza:

Medic centru de expertiză:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

Anexa 2

Centrul de Expertiză pentru Boli Rare în domeniul Neurologie Pediatrică / Neurologie

.....

Departamentul / Secția / Ambulatoriul de Neurologie Pediatrică / Neurologie

.....

Fișa clinică de monitorizare a pacientului cu Distrofie musculară progresivă tip Duchenne/Becker în tratament cu Ataluren

Tip evaluare

Medic curant [] 3 luni, [] 9 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2....)....

Centrul de expertiză [] 6 luni [] 12 luni; anul tratamentului cu Ataluren (1, 2..)...

Nume	
Prenume	
Data nașterii (ZZ/LL/AAAA)	
Data evaluării (ZZ/LL/AAAA)	
Diagnostic clinic	<input type="checkbox"/> Distrofie musculară Duchenne (DMD) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară Becker (DMB) <input type="checkbox"/> Distrofie musculară formă intermediară (DMI) <input type="checkbox"/> Necunoscut / altele (detaliere)*
Adresa	
Telefon, email	
Nume, prenume mama	
Nume, prenume	

tata	
Vârsta la diagnostic	
Data inițierii tratamentului cu Ataluren	

*copil cu hipercreatinazemie, confirmat genetic cu mutație nonsens, vârstă mică, incert din punct de vedere al evoluției clinice în acest moment

EXAMEN CLINIC GENERAL (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Caracteristici clinice	Valoare
Greutate (kg)	
Înălțime (cm)	
Perimetru cranian (cm)	
TA sistolică și diastolică în stare de repaus pentru pacienții care primesc ataluren concomitent cu corticoterapie	

INFORMAȚII CLINICE NECESARE (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

- status-ul tratamentului cortizonic:
 - da, primește tratament în prezent (detaliere la sfârșitul documentului)
 - nu în prezent, dar a primit tratament cortizonic în trecut
 - niciodată
 - necunoscut
- afectare cardiacă
 - da, fără alte detalii (de la vârsta de)
 - aritmie sau blocuri de conducere (de la vârsta de.....)
 - cardiomiopatie (de la vârsta de)

- nu
- necunoscut
- ventilație non-invazivă
 - da, tot timpul
 - da, parte din timp
 - nu
- ventilație invazivă
 - da, tot timpul
 - da, parte din timp
 - nu
- primește medicație cardiacă
 - da (detaliere la sfârșitul documentului)
 - nu
 - necunoscut
- chirurgia scoliozei
 - da (la vârsta de.....)
 - nu
 - necunoscut
- alte probleme medicale (fracturi, diabet, cataractă, șamd)
 - da (detaliere)
 - nu
 - necunoscut
- funcția motorie cea mai bună în prezent
 - poate merge independent în prezent
 - nu poate merge fără suport / ajutor
- folosește fotoliu rulant în prezent
 - nu
 - o parte din timp (de la vârsta de.....)
 - tot timpul (de la vârsta de
- este inclus în prezent într-un studiu clinic
 - da, în prezent (numele medicamentului.....)
 - nu, dar a fost inclus și a primit tratament în trecut (numele medicamentului.....)

- niciodată
- necunoscut

EVALUARE FUNCȚIONALĂ (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Umeri și membre superioare	DA	NU
1. Plecând de la postura de ortostatism cu brațele pe lângă corp, pacientul poate face abducția brațelor în formă de cerc, ca să se atingă deasupra capului		
2. Poate ridica brațele deasupra capului doar cu coatele în flexie sau folosind mușchii accesori		
3. Nu poate ridica mâinile deasupra capului dar poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml (folosind ambele mâini dacă este necesar)		
4. Poate duce mâinile la gură dar nu poate duce la gură un pahar cu apă de 250 ml		
5. Nu poate ridica mâinile la nivelul gurii dar le poate folosi pentru a ține un stilou sau pentru a-l ridica de pe masa		
6. Nu poate duce mâinile la gură și nici nu le poate folosi în scopuri funcționale		
Șolduri și membre inferioare		
1. Merge și urcă scările fără ajutor		
2. Merge și urcă scările cu ajutorul brațelor		
3. Merge și urcă scările încet cu ajutorul brațelor Urcă patru trepte în mai mult de 4 secunde		
4. Merge fără ajutor și se poate ridica de pe scaun dar nu poate urca scările		
5. Merge fără ajutor dar nu se poate ridica de pe scaun și nu poate urca scările		
6. Merge doar cu ajutor		
7. Este imobilizat în scaunul cu rotile		
8. Este imobilizat la pat		

EVALUARE FUNCȚIONALĂ (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Manevră (unitate de măsură)	Rezultat
Se ridică din decubit dorsal la vertical (secunde)	
Aleargă 10 metri (secunde)	
Urcă 4 trepte (cu ajutorul balustradei sau nu) (secunde)	
Testul de mers timp de 6 minute (metri)	
Scala de evaluare a funcției motorii North Star Ambulatory Assessment** (scor... /.....)	

**această scală va fi adaptată în funcție de vârsta pacientului

EXAMEN PSIHOLOGIC

QI*** (copii > 5 ani, QD (2-4 ani) (scor)	
Tulburare globală a dezvoltării (2-4 ani), dizabilitate intelectuală (> 5 ani) (DA/NU)	
Tulburări de vorbire (DA/NU)	
Tulburare de învățare	
Tulburări de comportament (DA/NU)	
Tulburare din spectrul autist (DA/NU)	
Tulburare depresivă (DA/NU)	

***se va menționa tipul testului efectuat; nu este necesară repetarea acestuia mai frecvent de o dată la 2 ani

TULBURĂRI DE SOMN: DA/NU (detaliere dacă este necesar) (Se completează la evaluările de 3, 6, 9 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

ANALIZE UZUALE (Se completează la evaluările de la 6 și 12 luni ale fiecărui an de tratament cu Ataluren)

Analiza	Valoare	Analiza	Valoare
CK		Cistatina C	
GOT		Colesterol total****	

GPT		LDL colesterol****	
Uree serică		HDL colesterol****	
Creatinină serică		Trigliceride****	

****se verifică doar la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu ataluren

EVALUARE CARDIACĂ (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- EKG:
 - normal
 - anormal (detaliere):.....
 - Data efectuării:
- ecografie cardiacă:
 - normală
 - anormală
 - fractia de ejectie a VS (valoare):
 - Data efectuării:

Notă:

- evaluarea cardiacă se va face la fiecare 2 ani înainte de vârsta de 10 ani
- după vârsta de 10 ani: evaluarea cardiacă o data pe an
- evaluare cardiacă la apariția semnelor cardiace (acestea pot fi discrete și nespecifice: scădere în greutate, tuse, vărsături, ortopnee), de către un specialist cardiolog, pentru tratament de specialitate
- pacienții care au tratament cortizonic necesită o supraveghere mai atentă cardiacă, datorită creșterii în greutate și al riscului de HTA
- evaluarea cardiacă este obligatorie înainte de orice intervenție chirurgicală majoră și intraoperator (EKG)

EVALUARE FUNCȚIONALĂ RESPIRATORIE (Se completează la evaluarea de la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului cu Ataluren)

- Spirometrie (după vârsta de 6 ani, în funcție de intelect și cooperare):
 - capacitate vitală
 - volum expirator forțat:%

Data efectuării:

TRATAMENT CORTICOTERAPIC

- Tip corticoterapie, doza, de când primește tratament:
- Reacții adverse:
-

ALTE TRATAMENTE

- medicamente, inclusiv suplimente (vitamina D3, suplimente de calciu), doze, de când primește tratament:
- ...

SE RECOMANDĂ:

[] **Continuarea tratamentului cu ATALUREN – doza:**

[] **Întreruperea tratamentului cu ATALUREN**

Medic centru de expertiză / secție / ambulatoriul de specialitate:

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

Anexa 3

FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE, CAUZATĂ DE O MUTAȚIE NONSENS LA NIVELUL GENEI DISTROFINEI (nmDMD)

privind tratamentul cu Ataluren (TRANSLARNA)

Subsemnatul(a), cu CI/BI
..... pacient /părinte/tutore legal al copilului
.....

cu **CNP**diagnosticat cu **distrofie musculară Duchenne, cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei**

(nmDMD) am fost informat de către privind tratamentul medical al distrofiei musculare Duchenne cu ataluren (TRANSLARNA).

Translarna este un medicament care conține substanța activă ataluren. Translarna este disponibil în 3 concentrații, fiecare conținând 125 mg, 250 mg și 1000 mg de substanță activă, denumită ataluren. Celelalte componente sunt: polidextroză (E1200), macrogol, poloxamer, manitol (E421), crospovidonă, hidroxietil celuloză, aromă artificială de vanilie (maltodextrină, arome artificiale și propilen glicol), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu.

Translarna se utilizează în tratamentul distrofiei musculare Duchenne care este determinată de un defect genetic specific care afectează funcția musculară normală.

Translarna se utilizează pentru tratarea pacienților cu vârste de 2 ani și peste, care au capacitatea de a se deplasa.

Distrofia musculară Duchenne este cauzată de modificări genetice, care conduc la apariția unei anomalii a unei proteine din mușchi, denumită distrofină, care este necesară pentru funcționarea adecvată a mușchilor. Translarna activează producerea distrofinei funcționale și ajută la funcționarea corespunzătoare a mușchilor. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării Translarna de către Agenția Europeană a Medicamentului pentru distrofia musculară Duchenne cauzată de o mutație nonsens la nivelul genei distrofinei.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Copilul este posibil să manifeste una sau mai multe dintre următoarele reacții adverse după ce ia Translarna:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10): cefalee, greață, vărsături. Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): apetit alimentar scăzut, pierdere în greutate, amețeli, tensiune arterială crescută, tuse, sângerări nazale, constipație, diaree, flatulență, regurgitație, disconfort stomacal, dureri stomacale, erupții cutanate, dureri de brațe sau picioare, chist renal, urinare cu frecvență anormală, urinare involuntară, culoare anormală a urinei, febră, oboseală.

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile): creșteri ale concentrațiilor de lipide din sânge, creșteri ale rezultatelor testelor funcției renale.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece nu a fost testat la acest grup de pacienți.

Tratamentul cu ataluren (Translarna) nu trebuie luat dacă pacientul este alergic la ataluren sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă

pacientul primește tratament cu anumite antibiotice, cum ar fi gentamicină, tobramicină sau streptomycină prin injecție intravenoasă.

Ataluren (Translarna) poate afecta modul de acțiune al altor medicamente. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente. În special, nu se administrează Translarna cu antibioticele gentamicină, tobramicină sau streptomycină administrate prin injecție. Acestea pot afecta funcția renală a copilului.

Spuneți medicului dacă dumneavoastră (dacă sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (cu nmDMD) sunteți în tratament cu oricare dintre următoarele medicamente:

- aciclovir prescris pentru tratamentul vărsatului de vânt [varicelă],
- adefovir prescris pentru tratamentul hepatitei B cronice și/sau al infecției cu HIV,
- atorvastatină prescris pentru scăderea lipidelor,
- benzilpenicilină prescris pentru infecții severe,
- bumetanidă prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- captopril prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive,
- ciclosporină prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului de organ,
- famotidină prescris pentru tratamentul ulcerului duodenal activ, tratamentul bolii de reflux gastroesofagian
- furosemid prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- metotrexat prescris pentru poliartrită reumatoidă, psoriazis
- micofenolat mofetil prescris pentru prevenirea respingerii organului în urma transplantului
- olmesartan prescris pentru hipertensiune arterială esențială la adulți
- oseltamivir prescris pentru prevenirea gripei
- fenobarbital prescris pentru inducerea somnului, prevenirea convulsiilor
- pitavastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- pravastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- rifampicină prescris pentru tratamentul tuberculozei
- rosuvastatină prescris pentru scăderea lipidelor
- sitagliptină prescris pentru diabet zaharat de tip 2

- telmisartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive
- valsartan prescris pentru tratamentul sau prevenirea insuficienței cardiace congestive

Aceste medicamente nu au fost testate în asociere cu Translarna și medicul poate decide să monitorizeze îndeaproape pacientul.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Translarna și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale. Medicul va analiza concentrațiile lipidelor din sânge (grăsimi, precum colesterolul și trigliceridele) și funcția renală o dată la 6 până la 12 luni. Medicul va monitoriza tensiunea arterială o dată la 3 până la 6 luni, în cazul în care copilul ia un medicament corticosteroid.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Translarna, am obligația de a mă prezenta lunar la medicul curant în primele 6 luni și apoi pentru o vizită de control într-un Centru de expertiză Duchenne, 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 modificari în evoluția stării de sănătate a copilui meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de Expertiză.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru distrofia musculară Duchenne determinată de o mutație non-sens la nivelul genei distrofinei, care mi-au fost comunicate de către medicul curant sau medicul coordonator din Centrul de expertiză, aceștia au dreptul de a exclude copilul meu din acest program de tratament - așa cum este stipulat în PROTOCOLUL TERAPEUTIC BOLNAVILOR CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE aprobat prin ordin comun al ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate și în REGULAMENTUL de organizare și funcționare a Comisiei de Experti a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate pentru implementarea Subprogramului de tratament al bolnavilor cu distrofiei musculare Duchenne din cadrul Programului național de boli rare. În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă (pierderea totală a capacității de deplasare - menținută mai mult de 6 luni - medicul curant, împreună cu medicul coordonator pot opta pentru întreruperea tratamentului cu ataluren.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în Sub-Programul Național de Tratament al Distrofiei Musculare Duchenne în vederea inițierii tratamentului cu: ATALUREN (TRANSLARNA).

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

Data: _____ **Pacient**

Semnătura: _____

Parinte/ Tutore legal: _____

Semnătura: _____

Medic curant: _____

Medic coordonator Centru de Expertiza: _____

Semnătura: _____

Semnătura ” _____

„DCI: OLANZAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și episodul mixt (**319, 320**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu

s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

314 – Tulburări delirante persistente

315 – Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 – Tulburare schizo-afectivă

320 – Tulburare afectivă bipolară: episod depresiv (adjuvant)

321 – Tulburare depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)

325 – Tulburări fobic-anxioase (augmentare)

326 – Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)

338 – Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt și după excluderea altor opțiuni terapeutice)

307, 309 – Tulburări mentale și de comportament datorate consumului de substanțe (opioace, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanțe)

Formă parenterală cu eliberare imediată

Stările de agitație psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute și tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**)

Formă parenterală cu eliberare prelungită

Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**) după stabilizare cu olanzapină administrată oral.

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 10-20 mg/zi, maxim 20mg/zi (forma orală), 300-600mg/lună (forma injectabilă cu eliberare prelungită), conform schemelor de echivalență recomandate.

Durată:

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

V.Monitorizare:

La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardiovasculară.

La fiecare consultație: toleranță, eficacitate, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI.Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual; Profil lipidic: inițiere, la 3 luni și apoi anual.

VII.Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

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

Pentru formele parenterale – medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică. Forma cu eliberare prelungită se administrează doar într-o unitate sanitară de specialitate, cu monitorizarea pacientului timp de 3 ore post-injecție.”

„DCI: RISPERIDONUM“

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forme orale

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și mixt (**319, 320**), tratamentul de scurtă durată (maxim 6 săptămâni) al agresiunii persistente cu risc de vătămare în demența moderată până la severă (**368, 299**), tulburări de conduită (**351**), tulburări ale ticurilor și alte tulburări de comportament și emoționale apărând, de obicei, în perioada copilăriei și adolescenței (**354**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

314 – Tulburări delirante persistente

315 – Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 – Tulburare schizo-afectivă

318 – Alte tulburări psihotice neorganice

321 – Tulburare depresivă majoră (adjuvant)

325 – Tulburări fobic-anxioase (augmentare)

326 – Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)

338 – Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt)

302 – Delirium (adjuvant, pe termen scurt)

307, 309 – Tulburări mentale și de comportament datorate consumului de substanțe (opioace, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanțe)

343, 344, 345, 346 – Tulburări în dezvoltarea mintală (în cazul agresivității persistente la copii peste 5 ani și adolescenți – maxim 6 săptămâni)

349 – Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilității asociate TSA – hetero- și autoagresivitate, crize de opoziție, schimbări rapide de dispoziție – la copii peste 5 ani și adolescenți)

Forma parenterală cu eliberare prelungită

a. Principale

Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

Tratamentul de întreținere din tulburarea afectivă bipolară (**319, 320**)

IV. Tratament:

Dozare:

Adulți. Doza recomandată 4-8 mg/zi, maxim 16mg/zi (forma orală); 25-37,5 mg/2săptămâni, maxim 50 mg/2săptămâni (forma parenterală cu eliberare prelungită).

Copii și adolescenți cu greutatea < 50 kg. Doza inițială recomandată este de 0,25 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,25 mg/zi, la interval de 2 zile.

Copii și adolescenți cu greutatea ≥50 kg. Doza inițială recomandată este de 0,5 mg/zi (forma orală) care poate fi crescută cu 0,5 mg/zi, la interval de 2 zile.

Durată:

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

V. Monitorizare:

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

VI. Evaluare:

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

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică

Continuare:

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

Pentru formele parenterale – medic din specialitatea psihiatrie.”

„DCI: OLANZAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și episodul mixt (**319, 320**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu

s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

314 – Tulburări delirante persistente

315 – Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 – Tulburare schizo-afectivă

320 – Tulburare afectivă bipolară: episod depresiv (adjuvant)

321 – Tulburare depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)

325 – Tulburări fobic-anxioase (augmentare)

326 – Tulburare obsesiv-compulsivă (augmentare)

338 – Tulburare de personalitate borderline (pe termen scurt și după excluderea altor opțiuni terapeutice)

307, 309 – Tulburări mentale și de comportament datorate consumului de substanțe (opioace, derivate de cannabis, halucinogene, cocaină, alte substanțe)

Formă parenterală cu eliberare imediată

Stările de agitație psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute și tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319, 320**)

Formă parenterală cu eliberare prelungită

Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**) după stabilizare cu olanzapină administrată oral.

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 10-20 mg/zi, maxim 20mg/zi (forma orală), 300-600mg/lună (forma injectabilă cu eliberare prelungită), conform schemelor de echivalență recomandate.

Durată:

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

V.Monitorizare:

La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardiovasculară.

La fiecare consultație: toleranță, eficacitate, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI.Evaluare:

Tensiune arterială, BMI: la 3 luni; Greutate: inițial, lunar, apoi la 3 luni; Glicemie: inițial, la 3 luni și apoi anual; Profil lipidic: inițiere, la 3 luni și apoi anual.

VII.Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

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

Pentru formele parenterale – medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică. Forma cu eliberare prelungită se administrează doar într-o unitate sanitară de specialitate, cu monitorizarea pacientului timp de 3 ore post-injecție.”

„DCI:AMISULPRIDUM

I.Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II.Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III.Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**) și depresia cu simptome psihotice (**321**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

314 – Tulburări delirante persistente

315 – Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 – Tulburări schizo-afective

IV.Tratament:

Dozare:

Simptome pozitive: doza zilnică recomandată 400-800 mg/zi, maxim 1200 mg/zi.

Simptome negative: doza zilnică recomandată 50-300 mg/zi,maxim 300 mg/zi.

Durată:

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

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

VI.Evaluare:

1-3 luni

VII.Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

“DCI: ARIPIPRAZOLUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Forme orale, formă parenterală cu eliberare imediată, formă parenterală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare afectivă bipolară (**320**) - episodul maniacal și episodul mixt.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

314 – Tulburări delirante persistente

315 – Tulburări psihotice acute și tranzitorii

317 – Tulburarea schizo-afectivă

321 – Tulburarea depresivă majoră cu elemente psihotice (adjuvant)

326 – Tulburarea obsesiv-compulsivă (augmentare)

338 – Tulburarea de personalitate borderline (pe termen scurt și după excluderea altor opțiuni terapeutice)

349 – Tulburări de spectru autist (în cazul iritabilității asociate TSA – hetero- și autoagresivitate, crize de opoziție, schimbări rapide de dispoziție – la copii peste 6 ani și adolescenți)

354 – Tulburări ale ticurilor (pe termen scurt)

Forma parenterală cu eliberare imediată

Stările de agitație psihomotorie din schizofrenie (**312**), tulburări psihotice acute și tranzitorii (**315**), tulburare schizo-afectivă (**317**), episod maniacal din tulburarea bipolară (**319**, **320**).

Forma parenterală cu eliberare prelungită

Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) și tulburare afectivă bipolară (**320**).

IV. Tratament:

Dozare:

Adulți. Doza recomandată 10-20 mg/zi, maxim 30mg/zi (forma orală), 300-400mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită).

Copii și adolescenți. Doza recomandată este de 10mg/zi, cu titrare progresivă (forma orală).

Durată:

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

V. Monitorizare:

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

VI. Evaluare:

1-3 luni (forma orală), 3-6 luni (suspensia injectabilă cu eliberare prelungită)

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică

Continuare:

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

Pentru formele parenterale – medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică.”

DCI: CITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive SSRI

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (**321**) și tulburarea de panică (**325**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

320 – Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

322 – Tulburarea depresivă persistentă

325 – Tulburarea de anxietate socială

325 – Tulburarea de anxietate generalizată

326 – Tulburarea obsesiv-compulsivă

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 20-40 mg/zi, maxim 60 mg/zi.

Durată:

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

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

“DCI: ESCITALOPRAMUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive SSRI

II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburări de panică (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea obsesiv-compulsivă (**326**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

320 – Episodul depresiv din tulburarea afectivă bipolară (adjuvant, cu precauție)

322 – Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidități somatice

327 – Tulburarea post-traumatică de stress

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 10 mg/zi, maxim 20 mg/zi.

Durată:

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

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

“DCI: TRAZODONUM

I. Clasa de medicamente:

Antidepresive

II. Forme farmaceutice:

Administrare orală cu eliberare prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (**321**), controlul agitației la vârstnici cu demență (**368, 299**) și insomnia asociată tulburărilor psihiatrice majore.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

325 – Tulburări fobic-anxioase

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 50-150 mg/zi, maxim 450 mg/zi.

Durată:

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

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.

Medicul de familie poate iniția tratamentul în cazul episodului depresiv ușor, tulburărilor de anxietate ușoare sau insomniilor non-organice, cu evaluarea raportului risc-beneficiu. După

prima lună de tratament, dacă starea pacientului nu s-a ameliorat, medicul de familie are obligația de a solicita consult de specialitate pentru reevaluare clinică și terapeutică. Dacă starea pacientului s-a ameliorat, medicul de familie poate continua prescrierea pentru maxim 2 luni (în total 3 luni).”

“DCI: TIANEPTINUM

I. Clasa de medicamente:

Alte antidepresive

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (**321**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

322 – Tulburare depresivă persistentă

327 – Tulburare post-traumatică de stress (linia a treia)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 12,5-37,5 mg/zi, maxim 50 mg/zi.

Durată:

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

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, ECG, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

“DCI: LAMOTRIGINUM

I. Clasa de medicamente:
Antiepileptice/Timostabilizatoare

II. Forme farmaceutice:
Cu administrare orală

III. Indicații
Neurologice
a. Principale

Epilepsia copilului, adultului

Pacienți peste 18 ani

Tratament în monoterapie, monoterapie de înlocuire sau tratament de asociere în crizele cu debut focal cu/fără evoluție bilateral tonico-clonică, în crizele generalizate de la debut, incluzând crizele tonico-clonice. Poate fi recomandat atât în epilepsia nou diagnosticată, cât și în epilepsia rezistentă la medicație în combinații terapeutice. De asemenea, poate fi indicat în sindromul Lennox Gastaut în combinații terapeutice.

b. Secundare

Poate fi indicat în monoterapie în crizele generalizate non-motorii (absențe), unde este a treia alegere după etosuximid și valproat.

Se recomandă prudență în crizele mioclonice care pot fi agravate.

Psihiatrice (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul de prevenire a episoadelor depresive din tulburarea afectivă bipolară (**320**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

312 – Schizofrenie (adjuvant, la anumite grupe de pacienți)

320 – Tratamentul episodului depresiv din tulburarea afectivă bipolară (monoterapie și adjuvant)

IV. Tratament:

Dozare:

Pentru indicațiile neurologice:

Doza zilnică recomandată 200 - 400 mg/zi, în două administrări sau în administrare unică pe zi (în monoterapie); Doza maximă în monoterapie poate fi crescută până la niveluri de 600 mg/zi în cazuri selecționate, bazat pe dozarea nivelului plasmatic de medicație.

100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat);

300-500 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Inițierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficientă.

Pentru indicațiile psihiatrice:

Doza zilnică recomandată 100-200 mg/zi, maxim 400 mg/zi (în monoterapie); 100 mg/zi, maxim 200 mg/zi (în asociere cu valproat); 400 mg/zi (în asociere cu antiepileptice inductoare enzimatic). Inițierea începe cu doze de 25 mg/zi, cu titrare lentă până la doza eficientă.

Durață:

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

V. Monitorizare:

Eficientă, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea neurologie, neurologie pediatrică, psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.”

“DCI: VENLAFAXINUM

I. Clasa de medicamente:
Antidepresive SNRI

II. Forme farmaceutice:
Orale cu eliberare imediată și prelungită

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tulburarea de anxietate socială (**325**) și tulburarea de panică (**325**).

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

322 – Tulburare depresivă persistentă

326 – Tulburare obsesiv-compulsivă

327 – Tulburare post-traumatică de stress

IV. Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 75-225 mg/zi, maxim 375 mg/zi (pentru tulburări depresive), respectiv 225 mg/zi (pentru tulburări de anxietate).

Durată:

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

V. Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, tensiune arterială, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

1-3 luni

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie.

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

„DCI:DULOXETINUM

I.Clasa de medicamente:
Antidepresive SNRI

II.Forme farmaceutice:
Orale

III.Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din tulburarea depresivă majoră (**321**), tulburarea de anxietate generalizată (**325**), tratamentul durerii din neuropatia diabetică.

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

322 – Tulburarea depresivă persistentă asociată unor comorbidități somatice

325 – Tulburarea de anxietate socială, tulburarea de panică (linia a treia)

326 – Tulburarea obsesiv-compulsivă (linia a treia)

327 – Tulburarea post-traumatică de stress

329 – Tulburarea de somatizare

IV.Tratament:

Dozare:

Doza zilnică recomandată 30-60 mg/zi, maxim 120 mg/zi.

Durată:

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

V.Monitorizare:

Eficacitate, toleranță, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI.Evaluare:

1-3 luni

VII.Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie și/sau diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/atestat în diabet (pentru durerea din neuropatia diabetică).

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, respectiv neurologie și/sau diabet zaharat, nutriție și boli metabolice și/sau cu competență/atestat în diabet sau medic de familie care poate continua prescrierea pe o perioadă de 3-6 luni, pe baza scrisorii medicale eliberate de medicul de specialitate.”

“DCI:CLOZAPINUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Cu administrare orală

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

a. Principale

312 – Schizofrenie (rezistentă la tratament, cu risc suicidar major sau cu agresivitate evidentă)

303 – Tulburări psihotice din boala Parkinson (dacă alte opțiuni terapeutice au eșuat)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

320 – Tulburare afectivă bipolară refractară (adjuvant sau de a treia intenție)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 200-450 mg/zi, maxim 900mg/zi. Titrare treptată de la 12,5-25mg/zi. Creșterea și scăderea dozelor se fac întotdeauna treptat și cu prudență.

Durată:

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

V. Monitorizare:

La inițiere: examen clinic complet, greutate, BMI, circumferință abdominală, tensiune arterială, istoric personal sau familial de diabet, obezitate, dislipidemie sau boala cardio-vasculară. Se inițiază de preferință în spital.

La fiecare consultație: toleranță, eficacitate, comorbidități, interacțiuni medicamentoase, contraindicații.

VI. Evaluare:

Greutate, BMI, tensiune arterială: la 3 luni în primul an, apoi anual

Hemograma completă: săptămânal până la 18 săptămâni, apoi bilunar până la 1an, ulterior lunar; la o lună după întrerupere; dacă se începe augmentarea cu alt antipsihotic

Uree, electroliți, transaminaze: inițial și anual.

Glicemie: inițial, la 3 luni în primul an, apoi la 6 luni

Profil lipidic: inițial, la 3 luni în primul an, apoi anual

ECG: inițial, anual sau oricând în cazul unor simptome specifice (dispnee, dureri în piept, palpitații) sau dacă se încep alte medicamente care prelungesc intervalul QT.

VII. Prescriptori:

Inițiere: medic din specialitatea psihiatrie sau psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson)

Continuare: medic din specialitatea psihiatrie, psihiatrie pediatrică; medic din specialitatea neurologie (pentru tulburările psihotice asociate bolii Parkinson).”

“DCI: PALIPERIDONUM

I. Clasa de medicamente:

Antipsihotice de generația a 2-a

II. Forme farmaceutice:

Orale cu eliberare prelungită, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună, formă parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni.

III. Indicații (conform codurilor ICD-10)

Forma orală

a. Principale

Tratamentul episodic și de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**)

b. Secundare (de a doua sau a treia intenție, dacă tratamentul de primă intenție nu s-a dovedit eficace; ca tratament adjuvant sau de augmentare în condițiile unei justificări clinice riguroase și pe durată scurtă de timp)

319, 320 – Tulburare afectivă bipolară - episodul maniacal și episodul mixt

Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună
Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**), tulburare schizo-afectivă (**317**) la adulți.

Forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni
Tratamentul de întreținere din schizofrenie (**312**)

IV. Tratament:

Dozare:

Doza recomandată 6-9 mg/zi, maxim 12mg/zi (forma orală); 25-75mg/lună, maxim 150mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată pe lună); 175-350mg/lună, maxim 525mg/lună (forma parenterală cu eliberare prelungită cu administrare o dată la trei luni), conform schemelor de echivalență recomandate.

Forma parenterală cu administrare lunară se poate iniția după discontinuarea oricărui antipsihotic, iar cea cu administrare o dată la trei luni poate fi inițiată doar pacienților la care s-a administrat minim 4 luni tratament injectabil cu palmitat de paliperidonă cu administrare lunară.

Durată:

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

V. Monitorizare:

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

VI. Evaluare:

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

VII. Prescriptori:

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

Continuare:

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

Pentru formele injectabile – medic din specialitatea psihiatrie.”

“DCI:DEFERASIROXUM

DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în:
 - o beta-talasemia majoră și intermedia
 - o sindroame mielodisplazice
 - o aplazie medulară
 - o alte anemii
 - o boli hemato-oncologice politransfuzate
 - o transplant medular
- Sindroamele talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)
- Evoluție progresivă spre deces în absența tratamentului transfuzional și a tratamentului chelator de fier.

CRITERII DE INCLUDERE:

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente (≥ 7 ml masă eritrocitară/kg și lună) la pacienții cu beta-talasemie majoră, cu vârsta de 6 ani sau mai mult
- atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienți:
 - o la pacienții copii cu beta-talasemie majoră, cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge (≥ 7 ml masă eritrocitară /kg și lună), cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani,
 - o la pacienții adulți, copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale (< 7 ml masă eritrocitară/kg și lună), cu vârsta de 2 ani sau mai mult,
 - o la pacienții adulți, copii și adolescenți, cu vârsta de 2 ani sau mai mult cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor repetate de concentrat eritrocitar în alte situații decât sindroamele talasemice (aplazia medulară,

anemia diseritropietica, alte anemii ereditare, sindroame mielodisplazice, alte boli hemato-oncologice politransfuzate, transplant medular)

- tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat, la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii, cu vârsta de 10 ani și peste această vârstă

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

A. Supraîncărcarea cronică cu fier (hemosideroză) secundară transfuziilor repetate

Doze:

- după transfuzia a aprox. 20 unități masă eritrocitară sau concentrația serică de feritină >1000 µg/l
 - doza inițială de 20 mg/Kgc/zi;
 - poate fi avută în vedere administrarea unei doze zilnice inițiale de 30 mg/kg la pacienții care necesită reducerea nivelurilor ridicate de fer din organism și cărora li se administrează, de asemenea, peste 14 ml masă eritrocitară/kg și lună (aproximativ >4 unități/lună pentru un adult)
- la valori ale feritinei serice sub 1000 micrograme/l încărcarea cu fier este controlată cu o doză de 10 - 15 mg/Kgc/zi;
- tratament zilnic în funcție de valoarea feritinei serice, pentru obținerea unei balanțe negative a fierului.

Ajustarea dozei

- la fiecare 3 până la 6 luni, pe baza tendinței de evoluție a concentrației plasmatice a feritinei
- ajustările dozei pot fi efectuate în trepte de 5 până la 10 mg/kg și vor fi adaptate răspunsului terapeutic individual al fiecărui pacient și obiectivelor terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier)
- la pacienții care nu sunt controlați în mod adecvat cu doze de 30 mg/kg (de exemplu concentrația plasmatică a feritinei persistă la valori peste 2500 µg/l și nu indică o tendință de scădere în timp), pot fi avute în vedere doze de până la 40 mg/kg

- la pacienții cărora li se administrează doze mai mari de 30 mg/kg: reduceri ale dozei în trepte de 5 până la 10 mg/kg după ce s-a realizat controlul (concentrația plasmatică a feritinei persistă sub 2500 µg/l și indică o tendință de scădere în timp)
- la pacienții la care concentrația plasmatică de feritină a atins valoarea țintă (de regulă, între 500 și 1000 µg/l): reduceri ale dozei în trepte de 5 până la 10 mg/kg pentru menținerea nivelurilor de feritină în intervalul țintă.

Forma farmaceutica.

- **Deferasiroxum comprimate pentru dispersie orală 125mg, 250mg si 500mg**
- **Deferasiroxum comprimate filmate 180mg, 360mg**

Deferasiroxum comprimate filmate demonstrează o biodisponibilitate mai mare comparativ cu cea a deferasiroxum, formula comprimate pentru dispersie orală . În cazul trecerii de la comprimate pentru dispersie orală la comprimate filmate, doza de comprimate filmate trebuie să fie cu 30% mai mică decât doza de comprimate pentru dispersie orală, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru formulele diferite sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Doze recomandate pentru supraîncărcarea cronică cu fer secundară transfuziilor de sânge.

	Comprimate filmate	Comprimate pentru dispersie orală	Transfuzii		Feritină plasmatică
Doza inițială	14 mg/kg /zi	20 mg/kg /zi	După 20 unități (aprox. 100 ml/kg) de ME	sau	>1000 µg/l

Doze inițiale alternative	21 mg/kg /zi	30 mg/kg /zi	>14 ml/kg/lună de ME (aprox. >4 unități/lună pentru un adult)	
	7 mg/kg /zi	10 mg/kg/zi	<7 ml/kg/lună de ME (aprox. <2 unități/lună pentru un adult)	
Pentru pacienții bine controlați cu deferoxamină	O treime din doza de deferoxamină	Jumătate din doza de deferoxamină		
Monitorizare				Lunar
Interval-țintă				500-1000 μg/l
Trepte ajustare de (la fiecare 3-6 luni)	Creștere			>2500 μg/l
	3,5-7mg/kg/zi Până la 28 mg/kg/zi	5-10 mg/kg/zi Până la 40 mg/kg/zi		
	Scădere			<2500 μg/l
	3,5-7mg/kg/zi La pacienții tratați cu >21mg/kg/ zi	5-10 mg/kg/zi La pacienții tratați cu >30 mg/kg/zi		
	Când se atinge valoarea-țintă			500-1000 μg/l

Doza maximă	28 mg/kg/zi	40 mg/kg /zi	
Se va avea în vedere întreruperea tratamentului			<500 µg/l

B. Sindroame talasemice independente de transfuziile de sânge (NTDT)

Tratamentul de chelare trebuie început atunci când concentrația hepatică de fier [CHF] ≥ 5 mg Fe/g masă uscată [ms] sau concentrația plasmatică a feritinei în mod consecvent > 800 µg/l

Doza inițială

- Doza zilnică inițială recomandată de deferasirox la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii este de 10 mg/kg corp

Ajustarea dozei

- se recomandă monitorizarea lunara a feritinei plasmatice.
- la fiecare 3 până la 6 luni de tratament, trebuie avută în vedere o creștere treptată a dozei cu câte 5 până la 10 mg/kg dacă CHF a pacientului este ≥ 7 mg Fe/g mu sau dacă feritina plasmatică este în mod consecvent > 2000 µg/l și nu prezintă o tendință descendentă iar pacientul tolerează bine medicamentul. Dozele de peste 20 mg/kg nu sunt recomandate, deoarece nu există experiență cu doze peste acest nivel la pacienți cu sindroame de talasemie independentă de transfuzii.
- dacă feritina plasmatică este ≤ 1000 µg/l, doza nu trebuie să depășească 10 mg/kg
- la pacienții la care doza a fost crescută la > 10 mg/kg, se recomandă reducerea dozei la 10 mg/kg sau mai puțin atunci când CHF este < 7 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică este ≤ 1000 µg/l
- dacă CHF < 3 mg Fe/g mu sau feritina plasmatică < 300 µg/l, tratamentul trebuie oprit.

În cazul trecerii de la comprimate filmate la comprimate pentru dispersie orală, doza de comprimate pentru dispersie orală trebuie să fie cu 40% mai mare decât doza de comprimate filmate, rotunjită la un comprimat întreg.

Dozele corespondente pentru ambele formule sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Tabelul 2: Doze recomandate pentru sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge

	Comprimate filmate	Comprimate pentru dispersie orală	Concentrație hepatică de fer (CHF)*		Feritină plasmatică
Doza inițială	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi	≥5 mg Fe/g ms	sau	>800 μg/l
Monitorizare					Lunar
Trepte de ajustare (la fiecare 3-6 luni)	Creștere		≥7 mg Fe/g ms	sau	>2000 μg/l
	3,5-7mg/kg/zi	5-10 mg/kg/zi			
	Scădere		<7 mg Fe/g ms	sau	≤ 2000 μg/l
	3,5-7mg/kg/zi	5-10 mg/kg/zi			
Doza maximă	14 mg/kg/zi	20 mg/kg/zi			
	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi			
	La adulți La pacienți copii și adolescenți		neevaluat	si	≤2000 μg/l
Întreruperea tratamentului			<3 mg Fe/g ms	sau	<300 μg/l
Readministrarea tratamentului					Nerecomandată

*CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării ferice.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

Test	Frecvență
Feritinemie	lunar
Creatinemie	- de două ori înainte de începerea tratamentului - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Clearance al creatininei	- înainte de începerea tratamentului; - săptămânal în prima lună după începerea tratamentului sau după modificarea dozei, lunar după aceea
Concentrații plasmatiche ale transaminazelor	lunar
Proteinurie	la 3 luni
Indicatori ai funcției tubulare	după cum este necesar
Testare auditivă și oftalmologică	înainte de începerea tratamentului și apoi anual

CRITERII DE EXCLUDERE DIN TRATAMENT:

- **Reacții adverse:**
 - o creșteri persistente și progresive ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor hepatice;
 - o creșteri ale valorilor creatinemiei (> 33% față de valoarea inițială) sau scăderi ale valorilor clearance-ului creatininei (< 60 ml/min.)
 - o modificări semnificative ale rezultatelor testelor auditive și oftalmologice;
 - o reacții grave de hipersensibilitate (șoc anafilactic și angioedemul).
- **Co-morbidități:**
 - o insuficiența renală sau disfuncții renale semnificative;

- insuficiență hepatică severă;
- **hipersensibilitate** la substanța activă a deferasirox-ului sau la oricare dintre excipienți;
- **sarcina.**

PRESCRIPTORI:

- medicul hematolog, medicul cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau pediatrie cu supraspecializarea în hematooncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică.;
- in judetele in care nu exista medic hematolog, prescriptia poate fi facuta de medicul oncolog/medicul de medicina interna/ medicul pediatru la recomandarea medicului hematolog, medicului cu specializarea oncologie și hematologie pediatrică sau cu supraspecializare/ competente sau atestat de studii complementare in oncologie și hematologie pediatrică.; “