



# MONITORUL OFICIAL

## AL

# ROMÂNIEI

Anul 190 (XXXIV) — Nr. 397 bis

PARTEA I  
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Marti, 26 aprilie 2022

### SUMAR

#### Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.206/233/2022 privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora ..... 3-187

# ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
Nr. 1.206 din 19 aprilie 2022

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE  
Nr. 233 din 20 aprilie 2022

## ORDIN

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

Văzând Referatul de aprobare nr. AR 6.757 din 19.04.2022 al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerul Sănătății și nr. DG 1.206 din 20.04.2022 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

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

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

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

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

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

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

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

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

p. Ministrul sănătății,  
**Tiberius-Marius Brădățan,**  
secretar de stat

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

\*) Ordinul nr. 1.206/233/2022 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 397 din 26 aprilie 2022 și este reprodus și în acest număr bis.

## ANEXĂ

## MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

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

1. La anexa nr. 1, în tabel, după poziția 298 se introduc 18 noi poziții, pozițiile 299-316, cu următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
299	A05AA04	ACID OBETICHOLICUM
300	A10AE56	COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM
301	A10AD06	COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART
302	A10BD20	COMBINAȚII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM
303	A10BD24	COMBINAȚII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM
304	A16AX09	GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS
305	A16AX16	GIVOSIRAN
306	B02BX05-AAS	ELTROMBOPAG
307	B03XA06	LUSPATERCEPT
308	B03XA06-SMD	LUSPATERCEPT
309	L01XE44	LORLATINIBUM
310	L01XX63	GLASDEGIB
311	L01XY02	COMBINAȚII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM)
312	L03AB15	ROPEGINTERFERON ALFA-2B
313	M05BX04	DENOSUMAB (XGEVA)
314	N07XX11	PITOLISANTUM
315	R07AX32	IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM
316	S01LA06	BROLUCIZUMABUM

2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 149 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 149 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM**

### I. INDICAȚII

Leucemie acută limfoblastică (LAL)

### II. CRITERII INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

- Copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.
- Pacienți copii și adolescenți cu vârsta de minim 1 an cu LLA cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, la prima recidivă, cu risc crescut, ca parte a terapiei de consolidare

- Pacienții adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, refractară sau recidivantă, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă
- Pacienți adulți cu leucemie acută limfoblastică cu precursor de celulă B, cu cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă în prima sau a doua remisie completă cu boala minimă reziduală (MRD) mai mare sau egală cu 0,1%

### III. CONTRAINDICAȚII:

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

### IV. TRATAMENT

- Tratamentul se inițiază sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice
- La inițierea tratamentului se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 9 zile în cazul ciclului 1 și pentru cel puțin primele 2 zile din ciclul al 2-lea
- La inițierea tratamentului pentru boala minimă reziduală se recomandă spitalizarea pentru cel puțin primele 3 zile în cazul ciclului 1 și primele 2 zile ale ciclurilor următoare
- Pentru pacienții copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, se recomandă spitalizarea cel puțin în primele 3 zile ale ciclului.
- La pacienții cu antecedente/prezența unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomandă spitalizarea pentru minimum primele 14 zile în cazul ciclului 1; durata spitalizării din ciclul 2 se stabilește pe baza toleranței din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomandă prudență deoarece s-au înregistrat cazuri de apariție tardivă a evenimentelor neurologice în al 2-lea ciclu
- Pentru toate ciclurile subsecvente la inițiere și reinițiere (ex: întreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomandă supravegherea de către un medic cu experiență/spitalizare

### Doze și mod de administrare:

- LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ
  - Pacienții pot primi 2 cicluri de tratament
  - Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
  - Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
  - 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 măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare completă a numărărilor sanguine (Trombocite  $> 100.000/\text{mmc}$  și neutrofile  $> 1.000/\text{mmc}$ )
    - RCh\* (remisiune completă cu recuperare hematologică parțială):  $\leq 5\%$  blasti în măduva osoasă, fără semne de boală și recuperare parțială a numărărilor sanguine (Trombocite  $> 50.000/\text{mmc}$  și neutrofile  $> 500/\text{mmc}$ )
  - Sacii de perfuzie se pregătesc pentru administrare timp de 24, 48, 72 sau 96 ore conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului

Doza recomandată este în funcție de greutatea pacientului:

Greutate corporală pacient	Ciclul 1			Ciclurile ulterioare	
	Zilele 1 - 7	Zilele 8 - 28	Zilele 29 - 42	Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
Mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	9 mcg/zi în perfuzie continuă	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament	28 mcg/zi în perfuzie continuă	Interval de 14 zile fără tratament
Mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)	5 mcg/m <sup>2</sup> /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 9	15 mcg/m <sup>2</sup> /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28		15 mcg/m <sup>2</sup> /zi în perfuzie continuă (a nu se depăși 28	

	mcg/zi)	mcg/zi)		mcg/zi)	
--	---------	---------	--	---------	--

- LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă
  - MRD cuantificabilă trebuie confirmată printr-un test validat cu sensibilitatea minimă de  $10^{-4}$ . Testarea clinică a MRD, indiferent de tehnica aleasă, trebuie realizată de un laborator calificat, care este familiarizat cu tehnica, urmând ghiduri tehnice bine stabilite
  - Pacienții trebuie să primească 1 ciclu de tratament de inducție urmat de până la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare
  - Un singur ciclu de tratament constă din 28 de zile (4 săptămâni) de perfuzie continuă
  - Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fără tratament de 14 zile (2 săptămâni)
  - Majoritatea pacienților răspund după 1 ciclu de tratament. Continuarea tratamentului la pacienții care nu prezintă o îmbunătățire hematologică și/sau clinică se face prin evaluarea beneficiului și a riscurilor potențiale asociate.

Doza recomandată (la pacienții cu o greutate corporală de minim 45 kg) este în funcție de greutatea pacientului:

Ciclul(ri) de tratament	
Inducție Ciclul 1	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament
Consolidare ciclurile 2 - 4	
Zilele 1 - 28	Zilele 29 - 42
28 mcg/zi	Interval de 14 zile fără tratament

- LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut  
Pacienților copii și adolescenți cu LLA cu precursor de celulă B, la prima recidivă, cu risc crescut, li se poate administra 1 ciclu de tratament cu blinatumomab după inducție și 2 cure de chimioterapie de consolidare. Un singur ciclu de tratament constă din 28 zile (4 săptămâni) de administrare sub formă de perfuzie continuă.

Un ciclu de consolidare	Greutatea pacienților mai mare de sau egală cu 45 kg (doză fixă)	Greutatea pacienților mai mică de 45 kg (doză bazată pe SC)
Zilele 1-28	28 mcg/zi	15 mcg/m <sup>2</sup> /zi (a nu se depăși 28 mcg/zi)

- Premedicație și medicație adjuvantă:
  - La adulți LLA cu precursor de celulă B, refractară sau recidivată, cu cromozom Philadelphia negativ: 20 mg dexametazonă i.v. cu 1 oră înainte de inițierea fiecărui ciclu terapeutic
  - La copii și adolescenți: 10 mg/m<sup>2</sup> dexametazonă (a nu se depăși 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/m<sup>2</sup> dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării blinatumomab (ciclul 1, ziua 1).
  - La adulți cu LLA cu precursor de celulă B, cu MRD pozitivă: 100 mg prednison i.v. sau un echivalent (de exemplu dexametazonă 16 mg) cu 1 oră înainte de inițierea fiecărui ciclu de tratament blinatumomab
  - Tratament antipiretic (ex. paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecărui ciclu terapeutic

- Profilaxia cu chimioterapie intratecală, înaintea și în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central
- Tratamentul pre-faza pentru pacienții cu masă tumorală mare (blasti leucemici  $\geq 50$  în măduva osoasă sau  $> 15.000/\text{mmc}$  în sângele periferic):
  - Dexametazonă (a nu se depăși 24 mg/zi)
- Ajustarea dozelor
  - Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariției unor toxicități severe (grad 3) sau amenințătoare de viață (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor enzimelor hepatice și oricare alte toxicități relevante clinic.
  - Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depășește 7 zile, se continuă același ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte și după întreruperea tratamentului
  - Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou
  - Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatomomab (excepție cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*)	Recomandare pentru pacienți cu greutatea $\geq 45$ kg	Recomandare pentru pacienți cu greutatea $< 45$ kg
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare	Se întrerupe Blinatumomab până la rezolvare și se reîncepe cu 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi; se escaladează la 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.	Se întrerupe permanent tratamentul dacă apare mai mult de o convulsie.
	Grad 3	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi; se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reinițiere, se administrează premedicație cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona în 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor) și pentru cel puțin 3 zile apoi se reîncepe cu 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi; se escaladează la 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi, sau dacă rezolvarea toxicității durează mai mult de 7 zile, se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe permanent tratamentul
Creșterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1	Dacă sunt relevante clinic, se întrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1
		(ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se	(ușor) apoi se reîncepe cu 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi. Se
		escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă	escaladează la 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi după 7 zile
		toxicitatea nu reapare.	dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul.	Se întrerupe permanent tratamentul.
Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se întrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (ușor) apoi se reîncepe cu 9 mcg/zi. Se escaladează la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Se întrerupe până la nu mai mult de grad 1 (ușor), apoi se reîncepe cu 5 mcg/m <sup>2</sup> /zi; se escaladează la 15 mcg/m <sup>2</sup> /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul	Se întrerupe 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 adulți de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv la copii 5 mcg/m<sup>2</sup>/zi sau 15 mcg/m<sup>2</sup>/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantități totale de 250 ml de soluție de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:
    - 10 ml/oră pentru durata de 24 ore
    - 5 ml/oră pentru o durată de 48 ore
    - 3,3 ml/oră pentru o durată de 72 ore
    - 2,5 ml/oră pentru o durată de 96 ore

## V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- 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: pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conștiință, confuzie și dezorientare, tulburări de coordonare și echilibru, etc.
  - timpul median de apariție a fost de 9 zile de la inițierea tratamentului; la vârstnici - 12 zile
  - majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
  - 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 blinatomomab, 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 eliberare de citokine: febră, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creșterea bilirubinei totale, greață
  - Timpul mediu de debut a fost de 2 zile
  - Monitorizare atentă
- Reacțiile de perfuzie
  - În general rapide, apărând în 48 ore după inițierea perfuziei
  - Unii - apariție întârziată sau în ciclurile ulterioare
  - Monitorizare atentă, în special în timpul inițierii primului și al doilea ciclu de tratament
- Sindromul de liză tumorală
  - Poate fi amenințător de viață

- Măsuri profilactice adecvate (hidratare agresivă și terapie uricozurică) și monitorizare atentă a funcției renale și a balanței hidrice în primele 48 ore după prima perfuzie
- Imunizări
  - Nu se recomandă vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel puțin 2 săptămâni de la începerea tratamentului, în timpul tratamentului și până la recuperarea limfocitelor B la valori normale după 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

## VI. PRESCRIPTORI:

Inițierea tratamentului la adulți se face de către medicii din specialitatea hematologie.

Continuarea tratamentului la adulți se face de către medicul hematolog.

- Inițierea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competență în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.
- Continuarea tratamentului la copii și adolescenți < 18 ani se face de către medicii din specialitatea pediatrie cu Supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică, Competență în oncopediatrie, Atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică, medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.”

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

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

**Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 250 cod (L01XC21): DCI RAMUCIRUMABUM**

#### I. Indicații:

##### A. Cancer gastric

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

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

##### B. Cancer hepatocelular

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

##### C. Cancer pulmonar fără celule mici



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

**II. Stadializarea afecțiunii:** neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică avansat sau metastatic/ carcinom hepatocelular stadiu avansat sau nerezecabil/cancer pulmonar fara celule mici metastatic care prezinta mutații activatoare EGFR

### III. Criterii de includere:

- Pacienți cu *neoplasm gastric sau adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică*, avansat sau metastatic, care prezintă progresia bolii în timpul sau după chimioterapia pe bază de platină și/sau fluoropirimidină
- Pacienți cu *carcinom hepatocelular* în stadiul avansat sau nerezecabil, cu o valoare a alfafetoproteinei serice (AFP)  $\geq 400$  ng/ml, care au fost tratați anterior cu Sorafenib
- Pacienți cu *cancer pulmonar fara celule mici* în stadiul metastatic care prezinta *mutatii EGFR*,
- Vârsta  $> 18$  ani

### IV. Tratament și mod de administrare

#### A. Cancer gastric

##### Tratament de linia a II-a în combinație cu paclitaxel

Doza recomandată de ramucirumab este de 8 mg/kg în zilele 1 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile, înainte de administrarea perfuziei cu paclitaxel. Doza recomandată de paclitaxel este de 80 mg/m<sup>2</sup> administrată în perfuzie intravenoasă pe durata a aproximativ 60 de minute în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile. Înainte de fiecare perfuzie cu paclitaxel, pacienților trebuie să li se efectueze hemograma completă și biochimia sangvină în vederea evaluării funcției hepatice.

##### Tratament de linia a II-a în monoterapie

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

#### B. Carcinom hepatocelular metastatic

##### Tratament de linia a II în monoterapie

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

#### C. Cancer pulmonar fara celule mici cu mutații activatoare EGFR

##### Tratament de linia I in combinație cu erlotinib

Doza recomandată de ramucirumab în combinație cu erlotinib este de 10 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Statusul mutației EGFR ar trebui determinat înainte de inițierea tratamentului cu

ramucirumab și erlotinib, folosindu-se o metodă de testare validată. Doza și modalitatea de administrare pentru erlotinib sunt cele standard – prevăzute în protocolul acestui produs.

#### V. Criterii de excludere din tratament

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

#### VI. Monitorizarea tratamentului:

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

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

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

Modificarea dozelor:

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

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

Se întrerupe tratamentul cu RAMUCIRUMAB definitiv în următoarele situații:

- proteinurie  $> 3$  g/24 de ore sau în caz de sindrom nefrotic
- În cazul în care există hipertensiune arterială semnificativă din punct de vedere medical care nu poate fi controlată în condiții de siguranță cu terapie antihipertensivă
- la pacienții la care survine un eveniment tromboembolic arterial sever
- la pacienții la care survin perforații gastro-intestinale
- în cazul apariției sângerărilor de grad 3 sau 4
- dacă apar fistule spontane
- dacă apar reacții asociate administrării în perfuzie de grad 3 sau 4
- progresia bolii

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

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

**VII. Prescriptori:** medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

**4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 154 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 154 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM**

**A. Carcinom cu celule Merkel**

**I. Indicații**

Avelumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom cu celule Merkel metastatic, recurent sau inoperabil.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere:**

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- Diagnostic histologic de carcinom cu celula Merkel, aflat în stadiu evolutiv local avansat, metastatic, recurent sau inoperabil.
- Avelumab poate fi utilizat în indicația menționată mai sus, în oricare linie terapeutică (prima sau oricare linie ulterioară).

**III. Criterii de excludere**

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență renală severă
- Insuficiență hepatică severă

\*) Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice:

- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC);
- boală autoimună activă sau în antecedente;
- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani;
- transplant de organ;
- afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecție activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C.

---

\*) După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu Avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor 2 DCI-uri: nivolumab și pembrolizumab).

**IV. Tratament**

**Doze**

**Doza recomandată de Avelumab în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.**

Administrarea Avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu deteriorare clinică semnificativă, definită prin:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesității terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

### **Premedicație**

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înainte administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu Avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

### **Modificări ale tratamentului**

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual.

### **V. Monitorizarea tratamentului**

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni în primul an de tratament) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

### **VI. Efecte secundare. Management**

Pacienții care urmează tratament cu Avelumab pot prezenta efecte secundare autoimune, asemănătoare cu cele care apar și la celelalte produse din categoria inhibitorilor PD1 sau PDL1:

- Reacții asociate perfuziei
- Pneumonită mediată imun
- Hepatită mediată imun
- Colită mediată imun
- Patologii endocrine mediate imun:
  - Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)
  - Insuficiență suprarenaliană
  - Diabet zaharat de tip 1
- Nefrită și disfuncție renală mediate imun
- Alte reacții severe adverse mediate imun:
  - miocardită care a inclus cazuri letale,
  - miozită,
  - hipopituitarism,
  - uveită,
  - sindrom Guillain-Barré

Managementul acestor efecte secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de Avelumab (dacă este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc.)
- corticoterapia - metilprednisolon 1 - 4 mg/kgc este tratamentul de elecție pentru aceste efectele secundare imune cu intensitate medie/mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, substituție hormonală, etc.)

## VII. Situații speciale - populații speciale de pacienți

### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani).

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Avelumab la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente.

### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

## VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu Avelumab în prezența progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:
  - apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
  - alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
  - necesității terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.
- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

## IX. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

## B. CANCER RENAL

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

Bavencio în asociere cu axitinib este indicat ca tratament de primă linie la pacienți adulți cu carcinom renal (CR) avansat.

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

### II. Criterii de includere

- carcinoam renal non-urotelial, confirmat histopatologic,
- boala netratată anterior
- stadii avansate loco-regional (inoperabile), recidivate sau stadiul metastazat de boala
- vârsta  $> 18$  ani

### III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- ECOG mai mare de 2 (cu excepția cazurilor la care beneficiul terapeutic poate exista la pacienți cu ECOG mai mare de 2 – în opinia medicului curant)

\* Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice:

- metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC)

- boală autoimună activă sau în antecedente
- antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani
- transplant de organ
- afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
- infecție activă cu HIV
- hepatită activă cu virus B sau C

\* După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant consideră că beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor DCI-uri din aceeași clasa terapeutică).

## IV. Tratament

### Doze

**Doza recomandată de avelumab în asociere cu axitinib este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni și doza recomandată de axitinib este de 5 mg, administrată pe cale orală, de două ori pe zi (la interval de 12 ore), cu sau fără alimente, până la progresia bolii sau atingerea unui nivel inacceptabil al toxicității.**

Pentru informații privind dozele de axitinib, consultați informațiile referitoare la medicament pentru axitinib.

Administrarea avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu **deteriorare clinică semnificativă**, definită prin:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

### Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

### Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual.

## V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni în primul an de tratament) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT)
- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

### Managementul efectelor secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de avelumab (dacă este necesar)

- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc)
- corticoterapia – metilprednisolon 1-4 mg/kgc ( sau alt corticoid în doza echivalenta terapeutic) este tratamentul de elecție pentru efectele secundare imune cu intensitate medie / mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, imunosupresoare, substituție hormonală, etc)

## **VII. Situații speciale – populații speciale de pacienți**

### **Vârstnici**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (cu vârsta  $\geq 65$  ani).

### **Copii și adolescenți**

Siguranța și eficacitatea avelumab la pacienți cu vârstă sub 18 ani nu au fost stabilite.

### **Insuficiență renală**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

### **Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

### **Fertilitatea, sarcina**

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite sarcina în timpul administrării avelumabului și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu avelumab și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze de avelumab.

Nu se cunoaște efectul avelumabului asupra fertilității la bărbați și la femei.

### **Alăptarea**

Nu se cunoaște dacă avelumabul se secreta în laptele uman. Având în vedere că se cunoaște faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Femeile care alăptează trebuie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 lună de la administrarea ultimei doze, din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave la copiii alăptați.

## **VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu avelumab în prezența progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:
  - apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente
  - alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
  - necesitatea terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale
- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

## **IX. Prescriptori**

Medici din specialitatea oncologie medicală.”

**5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 178 cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB**

**Definiția afecțiunii** - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

**I. INDICAȚII:** Osimertinib este indicat pentru:

- Tratamentul adjuvant după rezecția tumorală completă la pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar altul decât cu celule mici (NSCLC) în stadiul IB-IIIa, ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutație de substituție în exonul 21 (L858R) ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)
- 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:**

- vârstă peste 18 ani
- status de performanță ECOG 0-2
- pacienți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC)
  - Ca terapie adjuvantă în stadiul IB-IIIa, la pacienții cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) după rezecție tumorală completă
  - Ca terapie de primă linie, în stadiul local avansat sau metastazat, la pacienții cu mutații activatoare ale receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR)
  - Ca terapie de linie a 2a (după terapia anterioară cu alți inhibitori EGFR) în stadiul local avansat sau metastazat la pacienții cu mutație pozitivă T790M a EGFR; prezența mutației pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creștere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de țesut sau ADN 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 adjuvantă și de linie 1 nu este necesară prezența mutației T790M)

**III. CRITERII DE EXCLUDERE/ÎNTRERUPERE:**

- 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.
- Boală interstițială pulmonară/pneumonită
- 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)

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

**IV. DURATA TRATAMENTULUI:** până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. **Tratamentul cu Osimertinib se continua conform indicatiei, atât timp cât exista beneficii clinice si nu apar toxicitati care sa duca la discontinuare.**

## 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

Întreruperea 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 conform practicii clinice, prin metode clinice sau imagistice (CT sau RMN sau PET). La pacienții care prezintă semne de progresie imagistică, prin evaluarea balanței beneficii -riscuri, medicul poate continua tratamentul, atât timp cât considera că pacientul continuă să aibă un beneficiu clinic.

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

**6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM**

### A. Indicația terapeutică - Carcinom ovarian

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

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

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

### I. Criterii de includere:

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

### II. Criterii de excludere/întrerupere:

- persistența toxicităților de grad  $\geq 2$  CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib)
- sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- tratament anterior cu inhibitori PARP – dacă s-a instalat lipsa de răspuns la aceștia
- efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
- metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
- intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau
- alte afecțiuni cardiace necontrolate

- hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- sarcină sau alăptare

### III. Durata tratamentului:

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

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

### IV. Forma de administrare:

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

- în monoterapie
- sau în asociere cu bevacizumab

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

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

### V. Monitorizare:

- imagistic prin examen CT/RMN
- hemoleucograma – lunar

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

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

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

### B. Indicația terapeutică – Neoplasm mamar (face obiectul unui contract cost-volum )

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

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

**I. Criterii de includere:**

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

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

**II. Criterii de excludere/întrerupere:**

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

**III. Durata tratamentului:**

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

**IV. Forma de administrare:**

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

doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

**V. Monitorizare:**

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

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

- Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei  $< 30$  ml/min).

- Status de performanță ECOG 2-4.
- Persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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

### **C. Indicatia terapeutică – cancer de prostată**

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

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

#### **I. Criterii de includere:**

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

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

#### **II. Criterii de excludere/întrerupere:**

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

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

#### **III. Durata tratamentului:**

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

**IV. Forma de administrare:**

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

doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) și ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

**V. Monitorizare:**

- imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant.
- hemoleucograma și alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant– lunar.

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

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

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

**7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 191 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX**

**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- Leucemia limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)
- Leucemia acută mieloidă (LAM)

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT****A. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL)**

- Primă linie de tratament:
  - **în asociere cu obinutuzumab**
  - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- A doua linie de tratament:
  - **în asociere cu rituximab**

- **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
- Linia de tratament 3+:
  - **în asociere cu rituximab**
  - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
  - **în monoterapie** - în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 la pacienți care au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B
  - **în monoterapie** - în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

În situații excepționale în care pacienții sunt recăzuți sau refractari la chimioterapie și imunoterapie și nu sunt eligibili pentru tratament cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B și nu există alternative terapeutice (pacienții nu sunt eligibili pentru tratamentul cu antiCD20):

- Linia de tratament 2 +:
  - **în monoterapie** - în absența deleției 17p sau a mutației TP53 - la pacienți care au avut eșec la chimioterapie și care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B

#### **B. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie acută mieloidă (LAM)**

- Primă linie de tratament:
  - **în asociere cu un agent hipometilant** - la pacienți care nu sunt eligibili pentru chimioterapie intensivă

### **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină

### **IV. TRATAMENT**

- Comprimat filmat, concentrație 10 mg, 50 mg, 100 mg

#### **A. Leucemia limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (SLL, small lymphocytic lymphoma)**

#### **Doza recomandată:**

##### Calendarul de titrare a dozei

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

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1.

**Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei**

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg

2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 și ulterior	400 mg

### **Venetoclax administrat în asociere cu obinutuzumab**

Venetoclax este administrat pentru un total de 12 Cicluri, fiecare Ciclu constând în 28 de zile: 6 Cicluri în combinație cu obinutuzumab, urmate de 6 Cicluri de venetoclax administrat în monoterapie.

a. Obinutuzumab:

- 100 mg în Ciclul 1 Ziua 1, urmate de 900 mg care pot fi administrate în Ziua 1 sau Ziua 2.
- 1000 mg în Zilele 8 și 15 ale Ciclului 1 și Ziua 1 a fiecărui ciclu de 28 de zile care urmează, pentru un total de 6 Cicluri

b. Venetoclax:

- Schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul 1) se începe în **Ciclul 1 Ziua 22** și se continuă până la Ciclul 2 Ziua 28
- După terminarea schemei de ajustare a dozei, doza recomandată de venetoclax este de 400 mg o dată pe zi, de la Ciclul 3 Ziua 1 pentru obinutuzumab până în ultima zi a Ciclului 12

VENETOCLAX	Ciclul 1			Ciclul 2					Ciclurile 3-6	Ciclurile 7-12
	Ziua 1	Ziua 8	Ziua 15	Săpt. 1 ziua 22	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5		
	1000 mg iv	1000 mg iv	1000 mg iv	20 mg/zi	50 mg/zi	100 mg/zi	200 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi
OBINUTUZUMAB					Ziua 1				Ziua 1*	
	1000 mg iv	1000 mg iv	1000 mg iv		1000 mg iv				1000 mg iv	

\* a fiecărui ciclu de 28 de zile

### **Venetoclax administrat în asociere cu rituximab**

După schema de ajustare a dozei de venetoclax cu durata de 5 săptămâni (vezi Tabelul "Calendarul creșterii dozei"), venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab. Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile astfel:

- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat de 500 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasă în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)
- Sau
- 6 cicluri la 28 zile (375 mg/m<sup>2</sup> administrare intravenoasă în ziua 0 a primului ciclu, urmat în ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanată (s.c.) în doză fixă de 1600 mg în ziua 1 a următoarelor 5 cicluri)

VENETOCLAX	Înainte de ciclul 1					Ciclul 1	Ciclurile 2-6	Ciclurile 7-24
	Săpt. 1	Săpt. 2	Săpt. 3	Săpt. 4	Săpt. 5			
	20	50	100	200	400	400 mg/zi	400 mg/zi	400 mg/zi



	mg/zi	mg/zi	mg/zi	mg/zi	mg/zi			
RITUXIMAB						Ziua 1	Ziua 1 *	
						375 mg/m <sup>2</sup> iv	500 mg/m <sup>2</sup> iv sau 1600 mg s.c.	

\* ziua 1 a următoarelor 5 cicluri

### **Doza după titrare pentru Venetoclax în monoterapie**

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

### **B. Leucemia acută mieloidă (LAM)**

Titarea dozei zilnice de venetoclax este de 3 zile cu azacitidină sau decitabină

Ziua	Doza zilnică de venetoclax
1	100 mg
2	200 mg
3 și ulterior	400 mg

- Azacitidina trebuie administrată la o doză de 75 mg/m<sup>2</sup> fie intravenos, fie subcutanat, în zilele 1-7 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.
- Decitabina trebuie administrată la o doză de 20 mg/m<sup>2</sup> intravenos în zilele 1-5 ale fiecărui ciclu de 28 de zile care începe în ziua 1 a ciclului 1.

Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă, dacă este necesar, pentru abordarea terapeutică a toxicităților hematologice și pentru recuperarea hematologică.

Tratamentul cu venetoclax, în asociere cu un agent hipometilant, trebuie continuat până când se observă progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

### **Mod de administrare**

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

### **Ajustarea dozelor**

#### **Ajustări ale dozei de venetoclax recomandate în caz de toxicitate<sup>a</sup> în LLC**

Eveniment	Episod	Acțiune
<b>Sindrom de liză tumorală</b>		
Modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive	Orice episod	Amânați administrarea dozei din ziua următoare. Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, reluați tratamentul cu aceeași doză.
		În cazul oricăror modificări ale testelor biochimice sanguine care necesită un

pentru SLT		interval de peste 48 de ore pentru normalizare, reluați tratamentul cu o doză mai mică (vezi Tabelul 2). În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic <sup>b</sup> , reluați tratamentul cu o doză mai mică după remitere (vezi Tabelul 2).
<b>Toxicități non-hematologice</b>		
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Primul episod	Înterupeți administrarea de venetoclax. După remiterea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul inițial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză. Nu este necesară ajustarea dozei.
	Al doilea și următoarele	Înterupeți administrarea de venetoclax. Atunci când se reia tratamentul cu venetoclax ca urmare a remiterii, trebuie respectate recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 2. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
<b>Toxicități hematologice</b>		
Neutropenie de grad 3 însoțită de infecție sau febră sau toxicități hematologice de grad 4 (cu excepția limfopeniei)	Primul episod	Înterupeți administrarea de venetoclax. Pentru a reduce riscurile de infecție asociate cu neutropenia, se poate administra factor de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) împreună cu venetoclax, dacă este indicat din punct de vedere clinic. După remiterea evenimentului de toxicitate la Gradul 1 sau până la nivelul inițial, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.
	Al doilea și următoarele	Înterupeți administrarea de venetoclax. Se ia în considerare administrarea de G-CSF, dacă este indicat din punct de vedere clinic. Atunci când se reia tratamentul cu venetoclax ca urmare a remiterii, trebuie respectate recomandările privind reducerea dozei din Tabelul 2. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.
<sup>a</sup> Reacțiile adverse au fost clasificate pe baza CTCAE NCI versiunea 4.0. <sup>b</sup> SLT manifestat clinic a fost definit ca SLT confirmat prin analize de laborator, cu consecințe clinice cum sunt: insuficiență renală acută, aritmii cardiace sau crize convulsive și/sau moarte subită		

- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax

### Modificări recomandate ale dozei din cauza reacțiilor adverse în LAM

Reacție adversă	Episoade	Modificarea dozei
<b>Reacții adverse hematologice</b>		
Neutropenie de gradul 4 (NAN <500/microlitru) cu sau fără febră sau infecție sau Trombocitopenie de gradul 4 (număr de trombocite <25 × 10 <sup>3</sup> /microlitru)	Episoade înainte de obținerea remisiunii <sup>a</sup>	În majoritatea cazurilor, nu întrerupeți tratamentul cu venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină din cauza citopeniilor înainte de a obține remisiunea.
	Primul episod după obținerea remisiunii și care durează cel puțin 7 zile	Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite (G-CSF) dacă este indicat clinic pentru neutropenie.
	Episoade ulterioare în cicluri după obținerea remisiunii și care	După remitere până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină. Amânați ciclul ulterior de venetoclax în asociere cu azacitidină sau decitabină și monitorizați hemoleucograma. Administrați G-CSF dacă este indicat clinic pentru neutropenie.

Reacție adversă	Episoade	Modificarea dozei
	durează 7 zile sau mai mult	După remitere până la gradul 1 sau 2, reluați tratamentul cu venetoclax în aceeași doză în asociere cu azacitidină sau decitabină și reduceți durata tratamentului cu venetoclax cu 7 zile în timpul fiecărui ciclu ulterior, cum ar fi 21 de zile în loc de 28 de zile.  Consultați informațiile de prescriere a azacitidinei pentru informații suplimentare.
<b>Reacții adverse non-hematologice</b>		
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Orice episod	Întrerupeți administrarea de venetoclax dacă nu se obține remiterea cu tratament de susținere. După remitere până la gradul 1 sau la nivelul inițial, reluați administrarea de venetoclax cu aceeași doză.
<sup>a</sup> Luați în considerare evaluarea măduvei osoase		

**Tabelul 2: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate**

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg <sup>a</sup> )
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

<sup>a</sup> Doza modificată trebuie continuată timp de săptămână înainte de creșterea acesteia.

La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni după ce au terminat perioada de titrare a dozei, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică (de exemplu, toate sau unele valori de ajustare a dozei).

### **Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A**

Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax (adică C<sub>max</sub> și ASC) și poate crește riscul de apariție a SLT, în perioada de inițiere a tratamentului și în perioada de ajustare a dozei, și de apariție a altor fenomene toxice.

La toți pacienții, dacă trebuie utilizat un inhibitor al CYP3A, urmați recomandările pentru gestionarea interacțiunilor medicamentoase. Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată. Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

**Tabelul 3: Managementul potențialelor interacțiuni ale Venetoclax cu inhibitori CYP3A**

Inhibitor	Fază	LLC	LAM
<b>Inhibitor puternic al CYP3A</b>	Perioada de inițiere și de titrare a dozei	Contraindicat	Ziua 1 – 10 mg Ziua 2 – 20 mg Ziua 3 – 50 mg Ziua 4 – 100 mg sau mai puțin
	Doza zilnică constantă (după perioada de titrare a dozei)	Reduceți doza de venetoclax la 100 mg sau mai puțin (sau cu cel puțin 75% dacă este deja modificată din alte motive)	
<b>Inhibitor moderat al CYP3A<sup>a</sup></b>	Toate	Reduceți doza de venetoclax cu cel puțin 50%	

<sup>a</sup>La pacienții cu LLC, evitați utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori moderați ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei. Luați în considerare medicamente alternative sau reduceți doza de venetoclax așa cum este descris în acest tabel.

#### Omiterea unei doze

- În cazul în care un pacient omite o doză de venetoclax și au trecut mai puțin de 8 ore de la momentul în care aceasta trebuia administrată de obicei, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil, în aceeași zi
- În cazul în care pacientul a omis o doză și au trecut mai mult de 8 ore, pacientul nu trebuie să ia doza omisă și trebuie să reia administrarea dozelor conform schemei în ziua următoare
- Dacă pacientul prezintă vărsături după ce a luat doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă
- Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare

#### V. CONTRAINDICAȚII

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare
- La pacienții cu LLC, utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei

#### VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

##### Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală (SLT):

##### LLC

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii și astfel se asociază cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC
- Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT, ce necesită tratament prompt, pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax și la fiecare creștere a dozei
- Trebuie evaluați factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariție al SLT și trebuie asigurată o hidratare profilactică și trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienților înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT
- Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori, inclusiv comorbiditățile, în special funcția renală redusă [clearance-ul creatininei (CrCl) <80ml/minut] și încărcătura tumorală. Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax

Măsurile profilactice ale SLT recomandate în funcție de încărcătura tumorală la pacienții cu LLC

Încărcătura tumorală	Profilaxie	Monitorizarea testelor
----------------------	------------	------------------------

				biochimice sanguine <sup>c,d</sup>
		Hidratare <sup>a</sup>	Medicamente care scad acidul uric <sup>b</sup>	Stabilirea și frecvența evaluărilor
Redusă	Toți ganglionii <5 cm  ȘI  NAL < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Orală (1,5-2 l)	Alopurinol	Regim ambulator • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei
Medie	Orice ganglion între 5 cm și <10 cm  SAU  NAL ≥ 25 x 10 <sup>9</sup> /l	Orală (1,5-2 l) și se ia în considerare administrare suplimentară pe cale intravenoasă	Alopurinol	Regim ambulator • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Se ia în considerare spitalizarea în cazul pacienților cu CrCl <80ml/min; vezi mai jos pentru monitorizarea în timpul spitalizării
Ridicată	Orice ganglion ≥10 cm  SAU  NAL ≥25 x 10 <sup>9</sup> /l  ȘI orice ganglion ≥5 cm	Orală (1,5-2 l) și pe cale intravenoasă (150-200 ml/h în funcție de toleranță)	Alopurinol; se ia în considerare rasburicaza, dacă nivelul inițial de acid uric este ridicat	În spital • Pentru prima doză de 20 mg și 50 mg: Înainte de administrarea dozei, la 4, 8, 12 și 24 de ore Regim ambulator • Pentru creșteri ulterioare ale dozei: Înainte de administrarea dozei, la 6 până la 8 ore, la 24 de ore

NAL = număr absolut de limfocite; CrCl = clearance al creatininei.

<sup>a</sup>Pacienții trebuie instruiți să consume zilnic apă, începând cu 2 zile înainte de faza de ajustare a dozei și pe toată durata acesteia, în special înainte de și în zilele inițierii tratamentului și la fiecare creștere ulterioară a dozei. Se vor administra lichide intravenos în cazul pacienților care nu pot menține o hidratare corespunzătoare pe cale orală.

<sup>b</sup>Trebuie inițiată administrarea de alopurinol sau inhibitori ai xantin-oxidazei cu 2 sau 3 zile înainte de inițierea administrării de venetoclax.

<sup>c</sup>Trebuie efectuate teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină); trebuie evaluate în timp real.

<sup>d</sup>La creșterea ulterioară a dozei, trebuie monitorizate testele biochimice sanguine la 6 până la 8 ore și la 24 de ore la pacienții care continuă să prezinte risc de SLT.

## LAM

Trebuie să se respecte măsurile profilactice descrise în continuare:

- Toți pacienții trebuie să aibă un număr de leucocite <25 × 10<sup>9</sup>/l înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și poate fi necesară citoreducția înainte de tratament
- Toți pacienții trebuie să fie hidratați în mod adecvat și să li se administreze medicamente care scad acidul uric înainte de inițierea primei doze de venetoclax și în timpul perioadei de titrare a dozei
- Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu și creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax

- Testele biochimice sanguine trebuie să fie monitorizate înainte de administrarea dozei pentru riscul de apariție a SLT, la 6 până la 8 ore după fiecare doză nouă în timpul titrării și la 24 de ore după administrarea dozei finale
- Pentru pacienții cu risc de apariție a SLT (de exemplu, blaști circulanți, încărcătura leucemică mare în măduva osoasă, valori crescute ale lactat dehidrogenazei [LDH] înaintea tratamentului sau funcție renală redusă), trebuie luate în considerare măsuri suplimentare, inclusiv monitorizarea crescută a probelor de laborator și reducerea dozei inițiale de venetoclax
- Hemoleucograma trebuie monitorizată frecvent până la remiterea citopeniilor. Modificarea dozei și întreruperile din cauza citopeniilor depind de statusul remisiei

## VII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE PENTRU UTILIZARE

- Sindrom de liză tumorală
- Neutropenie și infecții
  - În studiile în care pacienții au fost tratați cu venetoclax în asociere cu rituximab sau obinutuzumab și în studiile cu venetoclax în monoterapie, s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4 la pacienții cu LLC
  - La pacienții cu LAM, neutropenia de gradul 3 sau 4 este frecventă înainte de începerea tratamentului. Numărul de neutrofile poate scădea cu venetoclax în asociere cu un agent hipometilant. Neutropenia poate reapărea odată cu ciclurile de terapie ulterioare.
  - Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului. Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă
  - Este necesară monitorizarea oricăror semne sau simptome de infecție. Infecțiile suspectate trebuie să primească un tratament adecvat, inclusiv terapii antimicrobiene, întreruperea sau reducerea dozei și utilizarea factorilor de creștere (de exemplu, G-CSF) după caz
- Imunizare
  - Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.
- Inductori ai CYP3A
  - Administrarea concomitentă a inductorilor CYP3A4 poate duce la scăderea expunerii la venetoclax și ca urmare apariția riscului de scădere a eficacității. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A4
- Femeile aflate la vârsta fertilă
  - Trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.
- Sarcina și alăptarea
  - Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii
  - Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.
- Fertilitate
  - Poate fi compromisă la sexul masculin din cauza tratamentului cu venetoclax; poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

## VIII. INTERACȚIUNI

- **Inhibitori ai CYP3A**
  - Pentru pacienții care necesită utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicină, ritonavir) sau cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, ciprofloxacina, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil), dozele de venetoclax trebuie administrate conform Tabel 3

- Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului
  - Trebuie evitată utilizarea produselor care conțin grapefruit, portocale de Sevilla și fruct stea (carambola) în timpul tratamentului cu venetoclax deoarece conțin inhibitori ai CYP3A.
- **Inhibitori ai gp-P și ai BCRP**
    - Trebuie evitată administrarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori ai gp-P (ex.. rifampicină) și ai BCRP la inițierea și în timpul perioadei de ajustare a dozei; dacă trebuie utilizat un inhibitor al gp-P și al BCRP, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate
- **Inductori ai CYP3A**
    - Trebuie evitată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inductori puternici ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, fenitoină, rifampicină) sau cu inductori moderați ai CYP3A (de exemplu, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină). Trebuie să se ia în considerare alternative terapeutice care determină o inducție a CYP3A mai mică. Produsele care conțin sunătoare sunt contraindicate în timpul tratamentului cu venetoclax, deoarece pot determina reducerea eficacității
- **Azitromicină**
    - În timpul utilizării pe termen scurt, nu este necesară ajustarea dozei de azitromicină atunci când se administrează concomitent cu venetoclax
- **Medicamente care scad aciditatea gastrică**
    - Medicamentele care scad aciditatea gastrică (de exemplu, inhibitori ai pompei de protoni, antagoniști ai receptorilor H2, antiacide) nu au niciun efect asupra biodisponibilității venetoclax
- **Chelatori ai acizilor biliari**
    - Nu se recomandă administrarea concomitentă a chelatorilor acizilor biliari cu venetoclax deoarece acest lucru poate reduce absorbția venetoclax. Dacă trebuie să se administreze concomitent un chelator al acizilor biliari cu venetoclax, trebuie consultat Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru chelatorul acizilor biliari pentru a reduce riscul unei interacțiuni, iar venetoclax trebuie administrat la un interval de cel puțin 4-6 ore după chelator.
- **Warfarină**
    - Se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR) la pacienții care utilizează warfarină
- **Substraturi ale gp-P , BCRP și OATP1B1**
    - Trebuie evitată administrarea concomitentă a substraturilor gp-P sau BCRP cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran, everolimus, sirolimus) cu venetoclax. Dacă trebuie să se utilizeze un substrat al gp-P sau al BCRP cu indice terapeutic îngust, acesta trebuie utilizat cu precauție. Pentru un substrat al gp-P sau BCRP administrat pe cale orală sensibil la inhibarea în tractul gastro-intestinal (de exemplu, dabigatran exetilat), administrarea acestuia trebuie să se facă separat de administrarea venetoclax cât de mult posibil pentru a minimiza o potențială interacțiune. În cazul în care o statină (substrat OATP) este utilizată concomitent cu venetoclax, se recomandă monitorizarea atentă a toxicității legate de statine.

## IX. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficacitatea tratamentului cu venetoclax în LLC se apreciază pe baza criteriilor ghidului iwCLL (International Workshops on CLL) și în LAM se apreciază pe baza criteriilor menționate în European Leukemia Net (ELN)

#### **X. CRITERII DE OPRIREA/ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI**

- Progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient
- Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, se ia în considerare oprirea tratamentului cu venetoclax
- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LLC pentru modificări ale testelor biochimice sanguine sau simptome sugestive pentru SLT; toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4; neutropenie de grad 3 însoțită de infecție sau febră sau toxicități hematologice de grad 4 (cu excepția limfopeniei)
- Administrarea dozei de venetoclax poate fi întreruptă în LAM pentru abordarea terapeutică a toxicităților hematologice și pentru recuperarea hematologică; dacă nu se obține remiterea cu tratament de susținere în cazul toxicităților non-hematologice de grad 3 sau 4
- Sarcină

#### **XI. PRESCRIPTORI:**

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

#### **8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 213 cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 213 cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM**

#### **I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

- MIELOMUL MULTIPLU (MM)

#### **II. CRITERII DE INCLUDERE**

- **În asociere cu bortezomib și dexametazonă**, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de tratament anterioară, inclusiv lenalidomidă.
- **În asociere cu dexametazona**, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivat și refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme de tratament anterioare, incluzând lenalidomidă și bortezomib, și care au prezentat progresia bolii la ultimul tratament.

#### **III. CRITERII DE EXCLUDERE**

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- sarcina
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare

#### **IV. TRATAMENT**

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în tratamentul mielomului multiplu; schema de tratament va fi menținută sau modificată, în funcție de datele clinice și de laborator.



**Mod de administrare:**

- se administrează oral, la aceeași oră în fiecare zi.
- capsulele nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate ; capsulele trebuie înghițite întregi, de preferință cu apă, cu sau fără alimente
- dacă pacientul uită să administreze o doză de pomalidomidă într-o zi, atunci acesta trebuie să utilizeze doza prescrisă în mod normal în ziua următoare; doza nu trebuie ajustată pentru a compensa doza omisă în zilele anterioare
- se recomandă apăsarea pe un singur capăt al capsulei pentru scoaterea acesteia din blister, reducând astfel riscul deformării sau ruperii capsulei.

**Doza recomandată:**• ***Pomalidomidă în asociere cu bortezumib și dexametazonă***

Pomalidomida: doza inițială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1 până la 14 ale fiecărui ciclu repetat de 21 zile.

Bortezomib: doza inițială recomandată este de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, administrată o dată pe zi pe cale intravenoasă sau subcutanată, în zilele prezentate în Tabelul 1. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele prezentate în Tabelul 1.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu bortezumib și dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile

Pomalidomida este administrată în asociere cu bortezumib și dexametazonă, așa cum este prezentat în tabelul 1.

**Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru Imnovid în asociere cu bortezumib și dexametazonă**

Ciclul 1-8	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•			•				•			•										
Dexametazonă (20 mg) *	•	•		•	•			•	•		•	•									

Începând cu Ciclul 9	Ziua (din ciclul de 21 zile)																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Pomalidomidă (4 mg)	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•								
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	•							•													
Dexametazonă (20 mg) *	•	•						•	•												

\* Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, vezi Grupe speciale de pacienți.

***Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă***

Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie  $\geq 1 \times 10^9/l$  și numărul de trombocite trebuie să fie  $\geq 50 \times 10^9/l$ .

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 2, iar nivelurile de doză sunt definite în Tabelul 3 de mai jos:

**Tabelul 2. Instrucțiuni privind modificarea dozei de pomalidomidă**

Toxicitate	Modificarea dozei
<b>Neutropenie*</b>	
NAN** < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l sau neutropenie febrilă (febră $\geq$	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru

38,5°C și NAN <1 x 10 <sup>9</sup> /l)	perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***.
NAN revine la ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
<b>Trombocitopenie</b>	
Număr de trombocite < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG***.
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Pentru fiecare scădere ulterioară < 25 x 10 <sup>9</sup> /l	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l	reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
<b>Erupție cutanată tranzitorie</b>	
Erupție cutanată tranzitorie = gradul 2-3	se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă.
Erupție cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariția veziculelor (inclusiv angioedem, erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacția medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)).	se va înceta definitiv tratamentul
<b>Altele</b>	
Alte reacții adverse mediate ≥ gradul 3 legate de pomalidomidă	întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacția adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la ≤ gradul 2 înaintea reluării dozelor).

∞ Instrucțiunile privind modificarea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu borteomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

\*În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creștere. \*\*NAN – Număr absolut de neutrofile, \*\*\*HLG – Hemograma completă.

### Tabelul 3. Reducerea dozei de pomalidomidă

Nivel de doză	Doză de pomalidomidă pe cale orală
Doză inițială	4 mg
Nivel de doză -1	3 mg
Nivel de doză -2	2 mg
Nivel de doză -3	1 mg

∞Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu borteomib și dexametazonă și pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

Dacă reacțiile adverse apar după scăderi ale dozelor de până la 1 mg, administrarea medicamentului trebuie oprită.

În cazul în care nu este disponibilă în România decât forma farmaceutică Pomalidomida 4 mg, în cazul în care apar reacții adverse care nu pot fi gestionate de către medical specialist se recomandă întreruperea temporară a tratamentului.

### **Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă**

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută în cazul reacțiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 și 5 de mai jos.

### Tabelul 4. Instrucțiuni privind modificarea dozei de dexametazonă

Toxicitate	Modificarea dozei
Dispepsie = gradul 1-2	se menține doza și se tratează cu blocați ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă.
Dispepsie $\geq$ gradul 3	se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate; se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent și se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Edem $\geq$ gradul 3	se utilizează diuretice după cum este necesar și se scade doza cu un nivel de doză.
Confuzie sau modificări ale dispoziției $\geq$ gradul 2	se întrerupe doza până la dispariția simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Slăbiciune musculară $\geq$ gradul 2	se întrerupe doza până la slăbiciune musculară $\leq$ gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.
Hiperglicemie $\geq$ gradul 3	se scade doza cu un nivel de dozaj; se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesități.
Pancreatită acută	se oprește dexametazona din cadrul regimului terapeutic.
Alte reacții adverse legate de dexametazonă $\geq$ gradul 3	se oprește administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacțiilor adverse la $\leq$ gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

Dacă rezolvarea reacțiilor toxice se prelungește peste 14 zile, atunci se reia doza de dexametazonă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară.

**Tabelul 5.** Scăderea dozei de dexametazonă

Nivel de doză	$\leq 75$ ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul $\geq 9$ : Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)	$> 75$ ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul $\geq 9$ : Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile)
Doză inițială	20 mg	10 mg
Nivel de doză -1	12 mg	6 mg
Nivel de doză -2	8 mg	4 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta  $\leq 75$  ani, sau doza de 4 mg în cazul celor cu vârsta  $> 75$  ani.

În cazul încetării definitive a oricărui component al schemei de tratament, continuarea terapiei cu medicamente rămase este la latitudinea medicului.

- **Pomalidomidă în asociere cu dexametazona**

Pomalidomida: doza inițială recomandată este de 4 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală în zilele 1 până la 21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile.

Dexametazona: doza recomandată este de 40 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de tratament de 28 zile.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu dexametazonă trebuie administrat până la apariția progresiei bolii sau a unei toxicități inacceptabile.

Modificarea sau întreruperea dozei de pomalidomidă

Instrucțiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacțiilor adverse mediate sunt prezentate în Tabelele 2 și 3.

Modificarea sau întreruperea dozei de dexametazonă

Instrucțiunile privind modificarea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 4. Instrucțiunile privind scăderea dozei de dexametazonă în cazul reacțiilor adverse asociate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos. Cu toate acestea, deciziile privind întreruperea/reluarea dozei sunt la latitudinea medicului, conform versiunii actuale a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP).

**Tabelul 6. Scăderea dozei de dexametazonă**

Nivel de doză	≤ 75 ani Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile	> 75 ani Zilele 1, 8, 15 și 22 ale fiecărui ciclu de 28 de zile
Doză inițială	40 mg	20 mg
Nivel de doză -1	20 mg	12 mg
Nivel de doză -2	10 mg	8 mg

Dexametazona trebuie oprită dacă pacientul nu poate tolera doza de 10 mg în cazul celor cu vârsta ≤ 75 ani, sau doza de 8 mg în cazul celor cu vârsta > 75 ani.

**V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII****A. Teratogenicitate****a. Pentru pacienții de sex feminin:**

- Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.
- Condițiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepția cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.
- Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă (trebuie îndeplinit cel puțin unul dintre criterii):
  - vârsta > 50 ani și amenoree instalată în mod natural de > 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)
  - insuficiență ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
  - salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
  - genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină
- Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepția cazurilor în care sunt îndeplinite toate **condițiile** următoare:
  - pacienta înțelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
  - pacienta înțelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficiente, în mod continuu, începând cu cel puțin 4 săptămâni înaintea inițierii tratamentului, pe toată durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
  - pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficiente, chiar dacă prezintă amenoree
  - pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficiente
  - pacienta este informată și înțelege posibilele consecințe ale unei sarcini, precum și necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă

- pacienta înțelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obținerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
  - pacienta înțelege necesitatea de a efectua teste de sarcină și acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puțin 4 săptămâni, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată
  - pacienta confirmă că înțelege riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.
- Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:
- pacienta îndeplinește condițiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înțelegere
  - pacienta a luat cunoștință de condițiile menționate mai sus.

#### **b. Pentru pacienții de sex masculin**

- datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.
- toți pacienții de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiții:
- pacientul înțelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.
  - pacientul înțelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficiente pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării și timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei și/sau oprirea tratamentului; sunt incluși și pacienții de sex masculin vasectomiți, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conține pomalidomidă chiar și în absența spermatozoizilor.
  - pacientul înțelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, trebuie să își informeze imediat medicul curant, iar partenerii sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experiență în teratologie, pentru evaluare și recomandări.

#### **c. Contracepție**

- Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puțin o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului și timp de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepția cazului în care pacienta se angajează să mențină o abținere totală și continuă, confirmată lunar.
- Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficientă, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind inițierea contracepției.
- Metode contraceptive adecvate:
- implantul
  - dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel
  - acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
  - sterilizarea tubară
  - rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
  - anticoncepționale care inhibă ovulația care conțin numai progesteron (desogestrel)
- Atenționări:
- pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează pomalidomidă și dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; dacă o pacientă utilizează în mod obișnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficiente enumerate mai sus; riscul tromboemboliei venoase se

menține timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat.

- eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.
- implanturile și dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecție în momentul inserției și de apariție a hemoragiilor vaginale neregulate; trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.
- introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potențial de infecție în momentul inserției și de apariție a unor pierderi de sânge semnificative la menstruație, care pot determina complicații la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

#### **d. Teste de sarcină**

- femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puțin 25 mUI/ml
- în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripției medicale și eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeași zi
- la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripției medicale.
  - Înainte inițierii tratamentului
    - testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultației medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înainte consultației, în condițiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficientă timp de cel puțin 4 săptămâni.
    - testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul inițierii tratamentului cu pomalidomidă.
  - Monitorizarea pacientelor și oprirea tratamentului
    - testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puțin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepția cazurilor de sterilizare tubară confirmată.
    - testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultației medicale în care se **prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înainte acestei consultații.**

#### **e. Precauții suplimentare**

- pacienții trebuie instruiți să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârșitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.
- pacienții nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) și timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
- prescripția la femeile aflate la vârsta fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripția pentru toți ceilalți pacienți poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

#### **B. Alăptarea.**

- din cauza reacțiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptați, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

#### **C. Evenimente hematologice (neutropenie / anemie / trombocitopenie):**

- hemograma completă trebuie efectuată la momentul inițial, săptămânal în primele 8 săptămâni și apoi lunar.
- poate fi necesară modificarea dozei
- poate fi necesară administrarea substituției cu produse de sânge și/sau factori de creștere.

#### **D. Evenimente tromboembolice (predominant tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) și evenimente trombotice arteriale (infarct miocardic și accident vascular cerebral):**

- evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenți ai pacientului

- pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie – incluzând tromboză precedentă – trebuie monitorizați strict
- scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificați (ex: fumat, hipertensiune arterială și hiperlipidemie)
- se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepția cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienții cu factori de risc trombotic suplimentari.
- medicamentele eritropietice, ca și medicamentele care pot crește riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauție.

#### **E. Tumori primare suplimentare** (ex: cancerul cutanat nemelanomatos)

- evaluarea atentă a pacienților înaintea și în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare și începerea tratamentului conform indicațiilor.

#### **F. Reacții alergice și reacții cutanate severe**

- la utilizarea pomalidomidei au fost raportate angioedem și reacții cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMES)
- administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupție cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMES și nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacții.
- în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.
- pacienților cu antecedente de erupții cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă

#### **G. Reactivarea hepatitei B**

- trebuie stabilit statutul viral al hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu pomalidomidă.
- pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru infecția cu VHB, se recomandă adresarea către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.
- trebuie procedat cu prudență la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienții cu antecedente de infecție cu VHB, inclusiv pacienții care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de infecție activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

#### **H. Insuficiența renală**

- la pacienții aflați în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează ședințe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.

#### **I. Disfuncție cardiacă**

- s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficiența cardiacă congestivă, edem pulmonar și fibrilație atrială, în principal la pacienți cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.
- precauție adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

#### **J. Boală pulmonară interstitală (BPI)**

- evaluare precaută a pacienților cu debut acut sau cu o agravare inexplicabilă a simptomelor pulmonare, în vederea excluderii BPI.
- tratamentul cu pomalidomidă trebuie întrerupt pe durata investigării acestor simptome și, în cazul confirmării BPI, trebuie inițiat tratamentul adecvat.
- administrarea pomalidomidei trebuie reluată numai după o evaluare completă a beneficiilor și riscurilor.

#### **K. Neuropatie periferică**

- la pacienții cu neuropatie periferică manifestă  $\geq$  gradul 2 se impune precauție când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă

## **VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE**

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

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

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

## **VII. PRESCRIPTORI:**

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

### **9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB**

#### **Date despre hemofilia A congenitală:**

Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII și care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.



Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporția formelor severe (nivelul FVIII<1%) este de 50-70%.

### **Complicații ale hemofiliei:**

Expunerea la concentratele de factor VIII este asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanți anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine inefficient. Incidența inhibitorilor este de aproximativ 15-30% la pacienții cu hemofilia A.

Apariția anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicații ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienții cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme ușoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacienții cu hemofilia A și inhibitori în comparație cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de factor VIII au un risc crescut de complicații musculoscheletale, durere, limitari din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieții.

**DCI EMICIZUMAB** este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific, indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat și de factorul X, reconstituind astfel funcția factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvențială cu factorul VIII și, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII.

### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum):**

1. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII.

2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A severă (deficiență congenitală de factor VIII, FVIII < 1%) care nu prezintă inhibitori de factor VIII.

### **II. Criterii de includere:**

1. **Hemofilia A cu inhibitori de FVIII:** pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:

- care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
- care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie”) sau profilactic cu agenți de bypass (CCPa și rFVIIa).

2. **Hemofilia A fără inhibitori de FVIII:** pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală severă (FVIII < 1%):

- care nu prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
- care nu prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie”) sau profilactic cu concentrate de factor VIII.

### III. Criterii de excludere:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați: L-arginină, L-histidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

### IV. Tratament:

#### Recomandări pentru inițierea tratamentului cu emicizumab:

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanțe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa și rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă inițierii terapiei cu emicizumab.

Profilaxia cu factor VIII poate fi continuată în primele 7 zile ale tratamentului cu emicizumab.

**Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate și trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepsie.**

#### Doze:

##### *Doză de încărcare:*

3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeași, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreținere.

##### *Doza de întreținere:*

1,5 mg/kg o dată pe săptămână, sau

3 mg/kg la fiecare două săptămâni, sau

6 mg/kg la fiecare patru săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferințelor medicului și a pacientului/apartinătorului acestuia pentru a îmbunătăți aderența la tratament.

#### Calcularea dozelor:

*Doza* (exprimată în mg) și *volumul* (exprimat în ml) necesare pentru fiecare pacient trebuie calculate după cum urmează:

- *Doza de încărcare* (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni:

Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată

- Urmată de o *doză de întreținere* fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, fie de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămâna 5: Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (1,5 mg/kg, 3 mg/kg sau 6 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată

- *Volumul total* de emicizumab care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:

– Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentrația flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

Nu trebuie combinate în aceeași seringă diferite concentrații de emicizumab (30 mg/ml și 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecție.

#### Durata tratamentului:

Emicizumab este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

#### Ajustări ale dozei pe durata tratamentului:

Nu există recomandări privind ajustările dozei de emicizumab.

#### Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:

Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecțiile subcutanate de emicizumab programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obișnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

### V. Monitorizarea (clinică și de laborator) tratamentului cu emicizumab:

Pe baza studiilor preclinice, există posibilitatea apariției fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab crește potențialul de coagulare, prin urmare doza de FVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică în cazul în care se administrează tratament profilactic cu emicizumab.

Experiența în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice și CCPa sau rFVIIa la pacienții cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată.

Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariției de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienții tratați cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influențate de prezența emicizumab, sunt menționate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze.

### Rezultate ale testelor de coagulare influențate și neinfluențate de emicizumab

Rezultate influențate de emicizumab	Rezultate neinfluențate de emicizumab
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Timp de tromboplastină parțial activat (aPTT)</li> <li>- Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII</li> <li>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT</li> <li>- Test pe baza aPTT de determinare a rezistenței la proteina C activată (APC-R)</li> <li>- Timp de coagulare activat (ACT)</li> </ul>	<p>Teste Bethesda (susstrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Timpul de trombină (TT)</li> <li>- Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT</li> <li>- Teste cromogenice de determinare a unui singur factor, altul decât FVIII<sup>1</sup></li> <li>- Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice)</li> <li>- Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210)</li> </ul>

## VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane)

### 1. Pacienți cu hemofilie A și inhibitori de factor VIII

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienții cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienți va însemna probabil, necesitatea utilizării concomitente a terapiilor hemostatice alternative.

a. Abordarea generală a sângerărilor spontane: emicizumab este foarte probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever. Dată fiind ameliorarea hemostazei la pacienții tratați cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne și simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt.* Cu toate acestea, este necesară o

evaluare suplimentară a acuzelor articulare și musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauții privind doza și durata terapiei cu agenți de bypass:

- **Episoadele de sângerare acută se pot trata cu Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)** cu o doză de 90-120 µg/kg, ca doză inițială. Marea majoritate a sângerărilor ar putea fi tratate cu 1-3 doze, administrate la intervale de 2 ore.
- **Administrarea de CCPa pentru sângerările spontane la pacienții aflați în tratament cu emicizumab ar trebui evitată, iar rFVIIa ar trebui să fie prima opțiune pentru tratament.**
- Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 U/kg ca doză inițială și nu va depăși 100 U/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariție a trombozei și a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 U/kg/zi.
- **Dozele repetate de agenți de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului,** luând în considerare evaluarea severității sângerărilor înainte de a se repeta dozele.
- **Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenții de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă este parțial tolerat.** Utilizarea acestor agenți permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

## 2. Pacienți cu hemofilie A severa fără inhibitori de factor VIII

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor hemoragice, mai pot apărea episoade de sângerare acută la pacienții tratați cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce, în cazul pacienților cu hemofilie A fără inhibitori, va însemna probabil necesitatea utilizării concomitente a terapiei de substituție cu factor FVIII. Nu au fost observate evenimente adverse grave legate de utilizarea concomitentă a concentratelor de FVIII la pacienții aflați în profilaxie cu emicizumab. Mai exact, nu au fost observate evenimente trombotice sau de microangiopatie trombotică. Mai jos sunt câteva recomandări specifice care trebuie luate în considerare în acest grup de pacienți.

a. Abordare generală a sângerării spontane: Emicizumab este probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever, cu o reducere semnificativă a episoadelor hemoragice care necesită tratament. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt.*

b. Toate concentratele de FVIII (cu timp de înjumătățire standard sau timp de înjumătățire prelungit) pot fi utilizate pentru evenimentele de sângerare acută. Dozarea ar trebui să urmeze aceleași recomandări ca atunci când pacientul se afla în terapie de substituție cu factor FVIII (teste cromogenice de evaluare a FVIII).

## VII. Recomandări privind managementul intervențiilor chirurgicale cu emicizumab

Siguranța și eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervențiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienții au avut intervenții chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab.

Deși emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reținut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenții chirurgicale. În cadrul studiilor clinice, unii pacienți au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenții chirurgicale minore, în timp ce alții nu. Această situație este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienții cu hemofilie formă moderată.

- Intervențiile chirurgicale ar trebui să fie efectuate în centre cu experiență și cu acces la testele necesare de laborator atunci când se utilizează în același timp și agenți hemostatici.
- Intervențiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienții au finalizat faza de inițiere a tratamentului cu emicizumab și sunt în faza de menținere cu o doză fixă, stabilită.
- Emicizumab în monoterapie – această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervențiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menține nivelurile de factor în limitele normale, pentru o perioadă de mai multe zile.
- Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca și accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII cu înlocuirea FVIII) sunt de o importanță maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienții tratați cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.
- **Pentru proceduri și intervenții chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicații serioase, pacienților trebuie să li se administreze factor rFVIIa, pre și post operator pentru a menține hemostaza în parametrii normali.**
- Medicii sunt avertizați să ia în considerare faptul că complicațiile hemoragice cauzate de intervențiile chirurgicale la pacienții cu hemofilie depășesc încă cu mult complicațiile trombotice în frecvență și morbiditate / mortalitate.

### **VIII. Întreruperea tratamentului:**

Pacienții care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizați pentru apariția evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa și să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice și/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotica (MAT) și să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic.

### **IX. Reluare tratament:**

După rezoluția MAT, medicii și pacienții/apartinătorii trebuie să analizeze, în funcție de caz, riscurile și beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab.

### **X. Prescriptori**

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unitățile sanitare prin care se derulează programul P6.27-Boli rare-medicamente incluse conditionat( unitatile sanitare prin care se deruleaza si PNS hemofilie si talasemie).”

### **10. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 296 cod (N04BC07): DCI APOMORFINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 296 cod (N04BC07): DCI APOMORFINUM**

### **DEFINIȚIA AFECȚIUNII**

Boala Parkinson este a doua boală neurodegenerativă ca frecvență după boala Alzheimer. Ca regulă generală, vârsta de debut a bolii este între 40 și 70 ani, cu un vârf în decada a 6-a de vârstă, având o prevalență de circa 1% la vârsta de 65 ani și de 3,5% la 85 ani. Sindromul parkinsonian, definițoriu din punct de vedere clinic pentru diagnostic, se poate întâlni în boala Parkinson primară, o serie de sindroame Parkinson-plus (sindroame parkinsoniene atipice) cât și secundar diferitelor etiologii (vasculare, traumatice, infecțios-inflamatorii, toxice, medicamentoase, etc.).

Din punct de vedere etiopatogenic, boala Parkinson primară este consecința unui proces degenerativ neuronal difuz al sistemului nervos central, în care primele leziuni apar în trunchiul cerebral inferior și care, progresând, determină la un moment dat o degenerescență și a celulelor dopaminergice din substanța neagră mezencefalică (pars compacta), suficient de mare pentru a dezorganiza sistemul de control al activității motorii de la nivelul ganglionilor bazali.

Boala Parkinson primară este o afecțiune cu evoluție progresivă, care începe cu mulți ani înaintea debutului clinic și care are o evoluție continuă după aceea în următorii circa 15 ani sau mai mult. Viteza de progresie este variabilă de la pacient la pacient.

## DIAGNOSTICUL AFECȚIUNII

DIAGNOSTICUL de boală Parkinson se bazează pe evidențierea clinică a tabloului motor de PARKINSONISM asociat sau nu și cu alte semne non-motorii, urmat de realizarea unui diagnostic diferențial cu alte afecțiuni care pot avea un tablou clinic asemănător ( v. Ghidul de diagnostic și tratament al SNR ).

Alături de examenul clinic, investigația de prima linie care trebuie efectuată este examenul IRM cerebral, singurul dintre investigațiile de rutină care poate exclude cele mai multe dintre afecțiunile însoțite clinic de parkinsonism. În cazurile în care examenul IRM cerebral nu este disponibil imediat, trebuie efectuat obligatoriu cel puțin un examen CT cerebral.

## TRATAMENTUL AFECȚIUNII

În stadiile mai avansate de evoluție, tratamentul este prin definiție un tip de terapie bazat pe asocieri multiple de medicamente, care necesită de la o etapa la alta reevaluare și individualizare și este în conformitate cu ghidurile de tratament internaționale, adoptate și de Societatea de Neurologie din România în ghidul național de terapie a bolii Parkinson. Pe măsură ce boala progresează în timp, tulburările motorii în special, dar și celelalte simptome parkinsoniene se agravează, ajungând să afecteze calitatea vieții zilnice și independența pacientului pentru efectuarea activităților curente.

O a doua mare problemă care se ridică la majoritatea acestor pacienți este apariția complicațiilor medicamentoase induse de medicația dopaminergică, în mod particular de levodopa. De aceea, pe de o parte se impune introducerea la un moment dat a tratamentului cu levodopa (dacă nu a fost introdus chiar de la început), deoarece acest medicament este în prezent cel mai eficient din punct de vedere al controlului simptomatologiei motorii, dar, pe de altă parte, crește riscul de apariție a fluctuațiilor motorii și non-motorii precum și a diskineziilor induse de levodopa. Pentru pacienții cu boala Parkinson în stadiu avansat în care apar fluctuații motorii și/sau non-motorii asociate sau nu cu diskinezii se păstrează asocierea medicamentoasă bazată pe levodopa asociată cu inhibitor de decarboxilază și entacapone, cu agonist dopaminergic, eventual și cu rasagilină sau selegilină și se tentează ajustarea dozelor și ajustarea orarului de administrare a medicamentelor.

Chiar în situația în care pacientul are o schemă terapeutică complexă și completă, corect utilizată, la un moment dat în evoluție este posibil ca intervalele de “off” să fie lungi și/sau severe iar diskineziile să fie dizabilitante.

Conform protocolului de tratament, în această situație se recomandă fie înlocuirea preparatului de levodopa utilizat cu o formă orală dispersibilă de levodopa, **fie, cu cele mai eficiente rezultate clinice, administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina)** (nivel de recomandare C, Horstink et al., 2006).

### I. Indicație terapeutică:

Tratamentul fluctuațiilor motorii (fenomenul „on-off”) la pacienții cu boală Parkinson insuficient controlată prin administrarea altor medicamente antiparkinsoniene.

### II. Criterii de includere în tratament:

În situația în care apare o agravare semnificativă a simptomatologiei parkinsoniene, cu perioade semnificative de "off", deși pacientul are o schemă terapeutică complexă și completă, corect utilizată, se recomandă administrarea parenterală a unui agonist dopaminergic (apomorfina). Apomorfina este recomandată ca soluție terapeutică pentru: fenomenul de deteriorare de sfârșit de doză („wearing-off”), pentru raspunsul de tip „delayed-on/no-on”, pentru fenomenele de „off” (motorii și non-motorii), pentru fenomenele de „on-off”. (Ref. Ghidul de diagnostic și tratament în boala Parkinson al Societății de Neurologie din România)

Pacienții selectați pentru tratamentul cu apomorfina trebuie să fie capabili să recunoască debutul propriilor simptome „off” și să-și injecteze singuri sau, ca alternativă, să aibă la dispoziție o persoană care îi îngrijește, capabilă să efectueze injecția atunci când este necesar.

Înainte de a începe tratamentul cu apomorfina, trebuie optimizat tratamentul cu levodopa al pacientului, levodopa fiind administrată în asociere sau nu cu agoniști de dopamină.

De regulă, va trebui ca pacienții tratați cu apomorfina să înceapă să ia domperidonă cu cel puțin două zile înainte de inițierea terapiei. Doza de domperidonă trebuie să fie titrată la doza minimă eficientă și întreruptă cât mai curând posibil.

Înainte de a se decide inițierea tratamentului cu domperidonă și apomorfina, trebuie evaluați factorii de risc pentru prelungirea intervalului QT la fiecare pacient, pentru a asigura faptul că beneficiile depășesc riscurile. Evaluarea trebuie să se facă înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul tratamentului.

Trebuie să se efectueze o electrocardiogramă: înainte de tratamentul cu domperidonă, în faza de inițiere a tratamentului, ulterior, în funcție de necesitățile clinice.

### III. Criterii de excludere a pacienților din tratament

- pacienții care au contraindicație la apomorfina:
  - pacienții cu depresie respiratorie, demență, boli psihotice sau insuficiență hepatică
  - copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani
- tratamentul cu apomorfina HCl nu trebuie administrat la pacienții care prezintă un răspuns „on” la tratamentul cu levodopa, asociat cu diskinezie sau distonie severă.
- apomorfina nu trebuie administrat pacienților care au o hipersensibilitate cunoscută la apomorfina sau la orice excipienți ai medicamentului.
- apomorfina nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

### IV. Schema de tratament: doze și mod de administrare

#### Mod de administrare

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluție injectabilă (**face obiectul unui contract cost-volum**) se administrează pe cale subcutanată prin injecție intermitentă, în bolus.

Apomorfina 5 mg/ml soluție perfuzabilă în seringă preumplută unidoză - se administrează sub formă de perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă

#### Doze

##### a) pentru administrarea subcutana, intermitentă

##### Determinarea dozei prag

Doza adecvată pentru fiecare pacient este stabilită treptat, utilizând scheme terapeutice în cadrul cărora dozele sunt crescute progresiv. Este sugerată următoarea schemă terapeutică:

1 mg de apomorfina HCl (0,1 ml), adică aproximativ 15 – 20 micrograme/kg, poate fi injectat subcutanat în timpul perioadei hipokinetice sau „off” iar pacientul trebuie ținut sub observație timp de 30 minute, în vederea apariției unui răspuns motor. Dacă nu există răspuns sau se obține un răspuns inadecvat, se injectează subcutanat o a doua doză de apomorfina HCl 2 mg (0,2 ml) iar pacientul este ținut sub observație timp de alte 30 minute, în vederea apariției unui răspuns adecvat.

Dozele pot fi crescute prin utilizarea de injecții progresive, cu un interval de cel puțin patruzeci de minute între administrările succesive, până când se obține un răspuns motor satisfăcător.

### **Stabilirea tratamentului**

După ce s-a determinat doza adecvată, se poate administra o singură injecție subcutanată la nivelul părții inferioare a abdomenului sau părții externe a coapsei, la primele semne de apariție ale unui episod „off”. Modificarea dozei poate fi efectuată în funcție de răspunsul pacientului.

Doza optimă de clorhidrat de apomorfina variază de la persoană la persoană dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfină variază în limite largi între pacienți, în mod obișnuit fiind cuprinsă în intervalul 3 – 30 mg, administrată sub formă de 1 – 10 injecții și uneori nu mai puțin de 12 injecții zilnic. Se recomandă ca doza totală zilnică de apomorfină HCl să nu depășească 100 mg, iar injecțiile administrate separat în bolus nu trebuie să depășească 10 mg.

### **b) pentru administrarea prin perfuzie subcutanată continuă printr-o minipompă**

Pacienții care au demonstrat un răspuns bun în perioada „on” (fără simptomatologie) în decursul etapei inițiale a tratamentului cu apomorfină, dar la care controlul general al simptomatologiei rămâne nesatisfăcător atunci când se administrează injecții intermitente sau care necesită injecții numeroase și frecvente (mai mult de 10 injecții zilnic) pot să înceapă sau să treacă la tratamentul cu perfuzii subcutanate continue, administrate prin intermediul unei minipompe și/sau al unei pompe de seringă, după cum urmează:

Selectarea tipului de minipompă și/sau injectomat care trebuie utilizate și stabilirea dozelor necesare se va face de către medic, în conformitate cu necesitățile particulare ale pacientului.

### **Determinarea dozei prag**

Doza prag pentru perfuzia continuă trebuie determinată după cum urmează: perfuzia continuă se va iniția cu o viteză de 1 mg (0,2 ml) apomorfină HCl per oră, viteză care este ulterior crescută în funcție de răspunsul individual zilnic. Creșterea vitezei de perfuzie nu trebuie să depășească 0,5 mg, la intervale de cel puțin 4 ore. Perfuziile trebuie efectuate numai în orele de veghe. Cu excepția cazului în care pacientul prezintă probleme severe pe timpul nopții, nu se recomandă perfuziile pe durata a 24 ore. Toleranța la tratament nu pare să apară, atâta timp cât există o perioadă fără tratament de cel puțin 4 ore pe timpul nopții. În orice caz, locul perfuziei trebuie schimbat la fiecare 12 ore. Este posibil ca pacienții să necesite suplimentarea perfuziilor continue cu doze intermitente, administrate în bolus, după cum este necesar și conform indicațiilor medicului. În timpul perfuziei continue se poate lua în considerare o scădere a dozelor altor agoniști de dopamină.

### **Stabilirea tratamentului**

Modificarea dozajelor poate fi efectuată în funcție de răspunsul pacientului. Doza optimă de clorhidrat de apomorfină variază de la o persoană la alta, dar, odată stabilită, rămâne relativ constantă pentru fiecare pacient.

Doza zilnică de apomorfină variază în limite largi între pacienți, de obicei fiind cuprinsă în intervalul 3-30 mg. Se recomandă ca doza zilnică totală de apomorfină HCl să nu depășească 100 mg.

## **V. PRECAUȚII. ATENȚIONĂRI**

- Apomorfină HCl trebuie administrat cu prudență la pacienți cu *boli renale, pulmonare sau cardiovasculare* precum și la *persoane predispușe la greață și vărsături*. Se recomandă prudență suplimentară în timpul inițierii tratamentului la pacienții vârstnici și/sau debilitați.



- Deoarece administrarea de apomorfina poate provoca hipotensiune arterială, chiar și în cazul în care este administrat tratament prealabil cu domperidonă, se impune atenție la pacienții cu *cardiopatie preexistentă* sau la *pacienții cărora li se administrează medicamente vasoactive, cum sunt antihipertensivele*, în special la pacienții cu hipotensiune posturală preexistentă.
- Deoarece administrarea de apomorfina, în special la doze mari, poate provoca prelungirea intervalului QT, se impune prudență atunci când se tratează *pacienți cu risc de aritmie de tipul torsadei vârfulilor*. Atunci când se utilizează în asociere cu domperidona, trebuie să fie evaluați cu atenție factorii de risc ai fiecărui pacient. Factorii de risc importanți includ afecțiuni cardiace preexistente grave, de exemplu *insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență hepatică gravă sau dezechilibre electrolitice semnificative*. Trebuie evaluate, de asemenea, *medicațiile care pot afecta echilibrul electrolitic, metabolismul CYP3A4 sau intervalul QT*. Se recomandă monitorizarea pentru decelarea eventualelor efecte asupra intervalului QTc. Pacientului trebuie să i se spună să raporteze posibilele simptome cardiace, inclusiv palpitații, sincopă sau cvasi-sincopă.
- Pacienții trebuie să raporteze modificările clinice care ar putea conduce la *hipokaliemie*, de exemplu gastroenterita sau inițierea terapiei cu diuretice. La fiecare vizită medicală trebuie să fie reevaluați factorii de risc.
- Administrarea de apomorfina este asociată cu *reații subcutanate locale*. Acestea pot fi uneori reduse prin schimbarea locurilor de injectare pentru a evita zonele cu nodularități sau indurații.
- La pacienții cărora li s-a administrat apomorfina s-au raportat *anemie hemolitică și trombocitopenie*. Analizele hematologice trebuie efectuate la intervale periodice, ca și în cazul administrării levodopei concomitent cu apomorfina.
- Se impune prudență când se asociază apomorfina cu alte medicamente, în special cu cele cu un indice terapeutic îngust. Medicamentele *neuroleptice* pot avea efect antagonist, dacă sunt utilizate concomitent cu apomorfina. *Interacțiunea între clozapină și apomorfina este posibilă*; cu toate acestea, clozapina poate fi utilizată, de asemenea, pentru reducerea simptomelor complicațiilor neuropsihice. Chiar și în cazul în care este administrată în asociere cu domperidona, apomorfina poate potența efectele antihipertensive ale acestor medicamente. Se recomandă evitarea administrării concomitente a apomorfinei cu alte medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT.
- Problemele neuropsihice coexistă la mulți pacienți cu boală Parkinson avansată acestea pot fi exacerbate de către apomorfina. Se impune o atenție specială atunci când se administrează apomorfina la acești pacienți.
- Administrarea de apomorfina a fost asociată cu apariția *somnolenței și cu apariția episoadelor de somn cu debut brusc*, în special la pacienții cu boală Parkinson. Pacienții trebuie informați asupra acestui lucru și sfătuiți să aibă grijă în cazul în care conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu apomorfina. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de somn cu debut brusc trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, poate fi luată în considerare o reducere a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului.
- *Tulburări ale controlului impulsurilor* - Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru dezvoltarea de tulburări ale controlului impulsurilor. Pacienții și îngrijitorii trebuie să fie conștientizați de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cumpăraturile compulsive, creșterea necontrolată a apetitului și consumul compulsiv de alimente pot apărea la pacienții tratați cu agonisți dopaminergici, inclusiv apomorfina. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei / întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă apar astfel de simptome.
- *Sindromul de dereglare a dopaminei (SDD)* este o tulburare adictivă care conduce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu apomorfina. Înainte de inițierea

tratamentului, pacienții și îngrijitorii trebuie să fie avertizați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

Apomorfina Pen 10 mg/ml soluție injectabilă în pen multidoză conține bisulfid de sodiu, care poate provoca rareori reacții alergice severe și bronhospasm. apomorfina Pen 10 mg/ml conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per 10 ml, adică este în esență „fără sodiu”.

## **VI. ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI**

Întreruperea definitivă a tratamentului poate fi luată în considerare la pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de somn cu debut brusc și care sunt nevoiți să conducă vehiculele sau să folosească utilaje. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei până la întreruperea tratamentului la pacienții cu tulburări ale controlului impulsurilor.

## **VII. PRESCRIPTORI:**

Tratamentul cu apomorfina trebuie inițiat în cadrul unei clinici de specialitate. Pacientul trebuie supravegheat de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul bolii Parkinson.”

**11. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 298 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 299 cod (A05AA04): DCI ACID OBETICHOLICUM cu următorul cuprins:**

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

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

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

### **II. Criterii de includere**

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

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

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

Definiția răspunsului inadecvat la UDCA:

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

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

### **III. Criterii de excludere/contraindicații**

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

## 2. Obstrucție biliară documentată imagistic

**IV. Evaluarea preterapeutică**

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

În acest sens pacienții trebuie să efectueze:

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

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

**V. Doze și mod de administrare**Doze

Doza inițială și stabilirea treptată a dozei în funcție de categoria de pacienți cu colangită biliară primitivă (CBP) sunt indicate în tabelul de mai jos.

Schema de administrare a dozelor în funcție de categoria de pacienți cu CBP Stadializare/Clasificare	Pacienți fără ciroză sau cu scor Child-Pugh A	Scor Child-Pugh B sau C sau pacienți cu ciroză decompensată
<b>Doza inițială</b>	5 mg o dată pe zi	5 mg o dată pe săptămână
<b>Stabilirea treptată a dozei</b>	Pentru pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a fosfatazei alcaline (ALP) și/sau a bilirubinei totale după 6 luni de tratament și care tolerează acidul obeticolic, doza trebuie crescută până la 10 mg o dată pe zi.	Pentru pacienții care nu au obținut o reducere adecvată a ALP și/sau a bilirubinei totale după 3 luni de tratament și care tolerează acidul obeticolic, doza trebuie crescută până la 5 mg de două ori pe săptămână (la interval de cel puțin 3 zile) și ulterior până la 10 mg de două ori pe săptămână (la interval de cel puțin 3 zile), pe baza răspunsului și a tolerabilității.
<b>Doza maximă</b>	10 mg o dată pe zi	10 mg de două ori pe săptămână (la interval de cel puțin 3 zile)

Nu este necesară nici o ajustare a dozei concomitente de UDCA la pacienții cărora li se administrează acid obeticolic.

### Gestionarea și ajustarea dozei în caz de prurit sever

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

#### *Pentru pacienții fără ciroză sau cu scor Child-Pugh A*

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

#### *Pentru pacienții cu scor Child-Pugh B sau C sau cu ciroză decompensată*

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

### Co-administrarea de rășini care leagă acizii biliari

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

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### *Reacții adverse hepatotoxice*

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

După inițierea tratamentului, toți pacienții trebuie monitorizați pentru a depista progresia CBP, prin teste de laborator și clinice pe baza cărora se va stabili dacă este necesară ajustarea sau oprirea dozei. Pacienții cu risc crescut de decompensare hepatică, inclusiv cei cu rezultate ale testelor de laborator care evidențiază agravarea funcției hepatice și/sau progresia la ciroză, trebuie monitorizați mai atent (lunar). Frecvența de administrare trebuie redusă la pacienții care progresează de la un scor Child-Pugh A la un scor Child-Pugh B sau C).

### *Pruritul*

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

Strategiile de management includ adăugarea de rășini care leagă acizii biliary (colestiramina) sau de antihistaminice, reducerea dozelor, reducerea frecvenței dozelor și/sau întreruperea temporară a dozelor cu reluarea dozei de 5mg și ulterior creșterea la 10mg sugerând ca apare acomodarea pruritului cu titrarea progresivă a dozei.

**VI. Perioada de administrare și monitorizarea tratamentului**

Tratament cronic.

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

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

**VII. Întreruperea tratamentului**

Încetarea tratamentului cu acid obeticolic poate fi luată în considerare la pacienții care continuă să prezinte prurit intolerabil persistent sau la pacienții la care insuficiența hepatică progresează în ciuda administrării OCA și necesită transplant hepatic.

**VII. Prescriptori**

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

**12. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 299 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 300 cod (A10AE56): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + LIRAGLUTIDUM cu următorul cuprins:**

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

**I. Indicație terapeutică:**

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

**II. Criterii de includere în tratamentul specific****1. Criterii de includere în tratament**

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

**2. Criterii de excludere**

- Pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- Afecțiuni acute medico-chirurgicale: deshidratare, infecție severă, șoc, ;
- Pancreatite acute sau risc de pancreatită;
- Antecedente de cancer tiroidian
- Valori crescute ale calcitoninei
- Gastropareza
- Boală inflamatorie intestinală

- Sarcină

### III. Tratament

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

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

#### a) Doza inițială

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

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

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

#### b) La pacienții aflați pe terapie cu insulină

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

- Tratamentul cu o altă insulină trebuie întrerupt înainte de începerea tratamentului cu Combinații Insuline Degludec + Liraglutidum. La transferul de la orice alt tratament cu insulină care include o insulină bazală, doza inițială de Combinații Insuline Degludec+Liraglutidum recomandată este de 16 trepte de doză (insulină degludec 16 unități și liraglutid 0,6 mg)
- Doza inițială de Combinație Insuline Degludec + Liraglutidum se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și pe recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru liraglutide de 0,6 mg.
- Pentru pacienții cu diabet de tip 2 în tratament cu insulină în regim bazal sau bazal-bolus, schimbarea pe Combinații Insuline Degludec + Liraglutidum, se poate face unitate la unitate, pe baza dozelor anterioare de insulină bazală, urmată de ajustări individuale ale dozei.
- Pentru pacienții cu insulină bazală în două prize sau cu insuline premixate se va lua în considerare o scădere a dozei cu 20% față de doză de insulină bazală anterioară, urmată de ajustări individuale de doză.

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

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

#### **IV. Contraindicații**

- Pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- Afecțiuni acute medico-chirurgicale: deshidratare, infecție severă, șoc, ;
- Pancreatite acute sau risc de pancreatită;
- Antecedente de cancer tiroidian
- Valori crescute ale calcitoninei
- Gastropareza
- Boală inflamatorie intestinală
- Sarcină

#### **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

##### Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

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

##### Insuficiență renală

Combinația Insuline Degludec + Liraglutidum nu este recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr < 30 ml/min) și cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea liraglutidei. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, care utilizează Combinației Insuline Degludec + Liraglutidum pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

##### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de Combinație Insuline Degludec + Liraglutidum. Nu se recomandă folosirea la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child Pugh >9).

##### Copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost efectuate studii cu Combinația Insuline Degludec + Liraglutidum.

#### Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea Combinației Insuline Degludec + Liraglutidum.

#### Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

#### Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinația Insuline Degludec + Liraglutidum.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinație Insuline Degludec + Liraglutidum este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătățirea sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurrente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinație Insuline Degludec + Liraglutidum trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

#### Pancreatită acută

Utilizarea agoniștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatită, trebuie întrerupt tratamentul cu Combinația Insuline Degludec + Liraglutidum; dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

#### Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agoniștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. Combinația Insuline Degludec + Liraglutidum nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea la această grupă de pacienți.

#### Medicamente administrate concomitent

Întârzierea golirii gastrice, determinată de liraglutida, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. Combinația Insuline Degludec + Liraglutidum trebuie utilizată cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă.

#### Deshidratare

Pacienții tratați cu Combinația Insuline Degludec + Liraglutidum trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.



### Reacții la nivelul locului de injectare

Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv Combinația Insuline Degludec + Liraglutidum, au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării. Este necesară evaluarea pentru decizia de schimbare a terapiei

### **VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, la inițierea tratamentului, și ulterior periodic.

### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

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

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență în diabet conform prevederilor legale în vigoare.”

**13. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 300 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 301 cod (A10AD06): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 301 cod (A10AD06): DCI COMBINAȚII INSULINUM DEGLUDEC + INSULINUM ASPART**

#### **I. Indicație terapeutică:**

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este indicată pentru tratamentul diabetului zaharat la adulți, adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani.

#### **II. Criterii de includere/excludere în tratamentul specific**

##### 1. Criterii de includere în tratament

- Pacienți cu orice formă de diabet zaharat, cu vârsta peste 2 ani, la care este necesară inițierea tratamentului cu insulina sau schimbarea schemei anterioare de insulină în vederea obținerii controlului glicemic.

##### 2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### **III. Tratament**

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este un produs pe bază de insulină solubilă, format din insulină degludec bazală și insulină aspart, prandială, cu acțiune rapidă. 1 ml de soluție

conține insulină degludec/insulină aspart\* 100 unități în raport 70/30 (echivalentul a 2,56 mg insulină degludec și 1,05 mg insulină aspart).

Potența Combinației **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este exprimată în unități. O (1) unitate din această insulină corespunde la 1 unitate internațională de insulină umană, 1 unitate de insulină glargin, 1 unitate de insulină detemir sau 1 unitate de insulină aspart bifazică.

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie administrată în doze conform nevoilor individuale ale pacienților. Se recomandă ca ajustările de doze să se bazeze pe măsurătorile glicemiei efectuate în condiții de repaus alimentar. Poate fi necesară ajustarea dozei în cazul în care pacienții depun efort fizic crescut, își schimbă dieta uzuală sau în timpul bolilor concomitente.

#### *Pacienții cu diabet zaharat de tip 2*

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată sau de două ori pe zi la mesele principale, în monoterapie, în combinație cu medicamente antidiabetice orale, precum și în combinație cu insulină bolus. Atunci când se utilizează Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată pe zi, trebuie luată în considerare schimbarea la de două ori pe zi, atunci când sunt necesare doze mai mari, spre exemplu, pentru a evita hipoglicemia.

Doza se împarte conform nevoilor individuale ale pacienților și se administrează împreună cu mesele principale.

#### *Pacienții cu diabet zaharat de tip 1*

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi administrată o dată pe zi în timpul mesei în asociere cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă pentru mesele rămase.

#### *Flexibilitate în alegerea momentului de administrare a dozei*

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** permite flexibilitate în ceea ce privește ora de administrare a insulinei, atâta timp cât este administrat la masa (mesele) principală(e).

#### a) Doza inițială

##### *Pacienți cu diabet zaharat de tip 2*

Doza totală zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 10 unități la mese, urmate de ajustări individuale ale dozei.

##### *Pacienți cu diabet zaharat de tip 1*

Doza zilnică recomandată pentru începerea tratamentului cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60–70% din necesarul total zilnic de insulină.

Acest medicament trebuie utilizat o dată pe zi, la masă în combinație cu insulină cu acțiune scurtă/rapidă la mesele rămase, urmate de ajustări individuale ale dozei.

#### b) La pacienții aflați pe terapie cu insulină

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul trecerii și în săptămânile următoare. Trebuie ajustate dozele și momentul administrării insulinelor asociate cu acțiune rapidă sau cu durată scurtă de acțiune sau alte tratamente antidiabetice concomitente.

##### *Pacienți cu diabet zaharat de tip 2*

- Pacienții tratați cu insulină bazală sau premixată administrată o dată pe zi, pot trece, la administrarea de Combinație **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităților, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.
- Pacienții tratați cu insulină bazală sau premixată, administrată de mai multe ori pe zi, pot trece, la tratamentul cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**, cu

administrare o dată sau de două ori pe zi, în raport 1:1 al unităților, prin administrarea unei doze totale de insulină identică cu cea a insulinei anterioare.

- Pacienții care trec de la tratamentul cu insulină bazală/bolus la tratamentul cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie să-și ajusteze doza în funcție de necesitățile individuale. În general, pacienții încep tratamentul cu același număr de unități folosit pentru insulina bazală.

*Pacienți cu diabet zaharat de tip 1*

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este de 60–70% din necesarul total zilnic de insulină, în combinație cu insuline cu acțiune scurtă/rapidă administrate la celelalte mese, urmată de ajustări individuale ale dozei.

## V. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

### Vârstnici (cu vârsta > 65 ani)

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi utilizat la vârstnici. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale.

### Insuficiență renală și hepatică

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi utilizată la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică. Monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și doza ajustată în funcție de necesitățile individuale

### Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea Combinației **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** la copii cu vârsta sub 2 ani. Acest medicament poate fi utilizat la adolescenți și copii de la vârsta de 2 ani. Când se face trecerea de la o altă schemă de tratament cu insulină la Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**, trebuie avută în vedere scăderea dozei de insulină totale în funcție de pacient, pentru a scădea la minim riscul de hipoglicemie.

Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** trebuie utilizată cu precauție la copii în vârsta între 2-5 ani pentru că datele provenite din studiul clinic indică faptul că ar putea exista un risc mai mare de hipoglicemie severă la copiii din această grupă de vârstă.

### Sarcina

Nu există experiență clinică adecvată în ceea ce privește utilizarea Combinației **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** la femeile gravide.

### Alăptarea

Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea Combinației (**Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**) în perioada de alăptare.

### Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart**.

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Combinație **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** este mai mare decât este necesar. Combinația **Insulinum Degludec + Insulinum Aspart** poate fi asociată cu o incidență mai mare a hipoglicemiei severe comparativ cu schema bazal-bolus la copii și adolescenți, în special la copiii cu vârste între 2 și 5 ani. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori

includ: - schimbarea zonei de injectare - îmbunătățirea sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omiterea unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente ca sulfonilureicele. Doza de Combinație Insulinum Degludec + Insulinum Aspart trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

### Hiperglicemie

Folosirea unor doze inadecvate și/sau întreruperea tratamentului cu Combinația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart la pacienții care necesită administrarea de insulină pot cauza hiperglicemie și, potențial, cetoacidoză diabetică. Afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot conduce la hiperglicemie și, prin urmare, la un necesar crescut de insulină.

### Reacții la nivelul locului de injectare.

La pacienții tratați cu Combinația Insulinum Degludec + Insulinum Aspart au apărut reacții la nivelul locului de administrare (incluzând hematom la locul de injectare, durere, hemoragie, eritem, noduli, umflătură, decolorare, prurit, căldură locală și tumefiere la nivelul locului de administrare). De obicei, aceste reacții sunt ușoare și tranzitorii și dispar în mod normal în timpul tratamentului care va fi continuat.

## **VI. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

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

## **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

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

## **VIII. Prescriptori**

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență în diabet conform prevederilor legale în vigoare.”

**14. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 301 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 302 cod (A10BD20): DCI COMBINAȚII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 302 cod (A10BD20): DCI COMBINAȚII EMPAGLIFLOZINUM + METFORMINUM**

## I. Indicația terapeutică

Combinatia Empagliflozinum + Metforminum (5 mg/1000 mg și 12,5 mg/1000 mg) este indicată în tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca terapie adăugată la dietă și exercițiu fizic la pacienți controlați insuficient cu terapiile anterioare, inclusiv cu insulină.

## II. Criterii de includere/excludere

### 1. Criterii de includere in tratament

- pacienți controlați insuficient numai cu doza maximă tolerată de metformină;
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, la pacienți controlați insuficient cu metformină și aceste medicamente;
- pacienți cărora li s-a administrat deja o asociere de empagliflozin și metformină sub formă de comprimate separate.

### 2. Criterii de excludere

- pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- insuficiență renală severă (RFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc;
- afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, șoc;
- insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism.

## III. Tratament

### Mod de administrare

Combinatia Empagliflozinum + Metforminum trebuie administrat de două ori pe zi, împreună cu alimente. Toți pacienții trebuie să își continue regimul dietetic sau dieta hipocalorică cu o distribuție adecvată a aportului de carbohidrați pe parcursul zilei.

### Doze

#### *a) Adulți cu funcție renală normală (RFG<sub>e</sub> ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)*

Doza recomandată este de un comprimat de două ori pe zi. Dozele trebuie individualizate în funcție de schema terapeutică actuală a pacientului, eficacitate și tolerabilitate în condițiile administrării dozei zilnice recomandate de empagliflozin 10 mg sau 25 mg, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de metformină.

#### *b) La pacienți controlați insuficient cu metformină (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat)*

La pacienții controlați insuficient cu metformină în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, doza inițială recomandată de combinația Empagliflozinum + Metforminum trebuie să asigure o doză de empagliflozin de 5 mg de două ori pe zi (doză zilnică 10 mg) și o doză de metformină similară dozei deja administrate. La pacienții care tolerează o doză zilnică totală de empagliflozin 10 mg și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută până la o doză zilnică totală de empagliflozin 25 mg.

Când combinația Empagliflozinum + Metforminum este utilizat în asociere cu o sulfoniluree și/sau cu insulină, poate fi necesară o doză mai mică de sulfoniluree și/sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

*c) Pentru pacienții care trec de la administrarea de comprimate separate de empagliflozin și metformină*

Pacienților care trec de la tratamentul cu comprimate separate de empagliflozin (doză zilnică totală de 10 mg sau 25 mg) și metformină la terapia combinată Empagliflozinum + Metforminum trebuie să li se administreze aceeași doză zilnică de empagliflozin și metformină care a fost utilizată anterior sau doza de metformină cea mai apropiată din punct de vedere terapeutic.

*Grupe speciale de pacienți*

*Insuficiență renală*

Eficacitatea în ceea ce privește controlul glicemic a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular în cazul utilizării ca tratament adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg pe zi la pacienții care prezintă RFGe sub 60 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>. Întrucât eficacitatea în ceea ce privește reducerea glicemiei a empagliflozinului este scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperlipemice.

*Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală*

RFGe [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] sau ClCr [ml/minut]	Metformină	Empagliflozin
≥60	Doza maximă zilnică este de 3000 mg. Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. La pacienții care tolerează doza de 10 mg și care necesită control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la 25 mg.
45 până la <60	Doza maximă zilnică este de 2000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. <sup>a</sup> Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin.
30 până la <45	Doza maximă zilnică este de 1000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. <sup>a</sup> Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin. <sup>a</sup>
<30	Metformina este contraindicată.	Empagliflozin nu este recomandat.

<sup>a</sup>pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată

RFGe trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni sau înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice alt medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Empagliflozinum + Metforminum, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

#### IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică);
- Insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- Afecțiuni acute cu risc posibil de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecție severă, șoc;
- Afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, șoc;
- Insuficiență hepatică, intoxicație etanolică acută, alcoolism.

#### V. Atenționari și precauții speciale pentru utilizare

### Acidoză lactică

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea Combinației Empagliflozinum + Metforminum trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea medicului.

### Cetoacidoză diabetică(CAD)

Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă prezintă simptome specifice CAD, indiferent de concentrația glucozei în sânge. La pacienții la care se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

### Intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave

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

### Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea metforminei/combinatiei cu metformina trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică cu substanțe de contrast iodate sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

### Funcția cardiacă

La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, combinația Empagliflozinum + Metforminum poate fi utilizat cu condiția monitorizării regulate a funcției cardiace și funcției renale. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, Synjardy este contraindicat din cauza componentei metformină.

### Risc de depleție volemică

Se impune prudență la pacienții la care o scădere a tensiunii arteriale indusă de empagliflozin ar putea prezenta un risc, cum sunt pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu tratament antihipertensiv (mai ales cu diuretice de ansă) și antecedente de hipotensiune arterială și pacienții cu vârsta de 75 ani și peste.

În cazul în care pacienții cărora li se administrează , combinația Empagliflozinum + Metforminum și prezintă afecțiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei și a electroliților. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu combinația Empagliflozinum + Metforminum .

### Infecții ale căilor urinare

Excreția urinară a glucozei se poate asocia cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar; de aceea, întreruperea temporară a tratamentului trebuie luată în considerare atunci când se tratează pielonefrita sau urosepsisul.

### Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea combinației Empagliflozinum + Metforminum și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

### Vârstnici

Din cauza mecanismului de acțiune, scăderea funcției renale va determina o scădere a eficacității empagliflozinului asupra glicemiei; la pacienții vârstnici combinația Empagliflozinum + Metforminum trebuie utilizată cu precauție.

### Sarcina

Atunci când pacienta intenționează să rămână gravidă, precum și în timpul sarcinii, nu se recomandă administrarea combinației Empagliflozinum + Metforminum.

### Alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea combinației Empagliflozinum + Metforminum la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

- 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), HbA<sub>1c</sub> la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

## **VII. Criterii pentru intreruperea tratamentului**

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

## **VIII. Prescriptori**

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

**15. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 302 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 303 cod (A10BD24): DCI COMBINAȚII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 303 cod (A10BD24): DCI COMBINAȚII ERTUGLIFLOZINUM + SITAGLIPTINUM**

### **I. Indicația terapeutică**

Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin (**5 mg/100 mg și 15 mg/100 mg**) este indicată la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat.

Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin (**5 mg/100 mg și 15 mg/100 mg**) este indicată la adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- atunci când utilizarea metforminului și/sau a unei sulfoniluree (SU) și a uneia dintre substanțele active ale Steglujan nu asigură un control glicemic adecvat.



- la pacienții care sunt deja sub tratament cu asocierea dintre ertugliflozin și sitagliptin, sub formă de comprimate separate

## II. Criterii de includere/excludere

### 1. Criterii de includere în tratament

- La adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiu fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic: atunci când utilizarea metforminului și a sitagliptinei nu asigură un control glicemic adecvat

### 2. Criterii de excludere

- Pacienți cu diabet zaharat de tip 1
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Boala cronică de rinichi (RFG<sub>e</sub> < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dializă
- Afecțiuni acute medico-chirurgicale: deshidratare, infecție severă, șoc
- Pancreatită acută
- Insuficiență hepatică severă
- Sarcină, alăptare
- Copii, adolescenți

## III. Tratament

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului combinației ertugliflozin cu sitagliptin este de 5 mg / 100 mg o dată pe zi. La pacienții care tolerează doza de inițiere, aceasta poate fi crescută pentru combinația ertugliflozin 15 mg / sitagliptin 100 mg, o dată pe zi, dacă este necesar un control glicemic suplimentar. La inițierea combinației ertugliflozin cu sitagliptin se va întrerupe administrarea separată a ertugliflozinei și/sau a sitagliptinei.

La pacienții cu depleție volemică se recomandă corectarea acestei afecțiuni înainte de inițierea tratamentului cu combinația ertugliflozin+sitagliptin.

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Pacienții nu trebuie să utilizeze două doze din combinația ertugliflozin+sitagliptin în aceeași zi.

### Mod de administrare

Combinația Ertugliflozin+Sitagliptin trebuie administrată oral o dată pe zi dimineața, cu sau fără alimente, indiferent de concentrația recomandată.

## IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții produsului.

## V. Atenționari și precauții speciale pentru utilizare

### Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4) a fost asociată cu riscul de a dezvolta pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea Combinației **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** și alte medicamente posibil implicate trebuie întreruptă; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Combinația **Ertugliflozinum + Sitagliptinum** nu trebuie reluat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

### Hipotensiune arterială/Depleție volemică

Ertugliflozin determină diureză osmotică, ceea ce este posibil să genereze depleție volemică intravasculară. Este posibil ca după inițierea tratamentului cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** să apară hipotensiune arterială simptomatică, în special la pacienții cu disfuncție renală (valori ale RFG<sub>e</sub> sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 60 ml/min), la pacienții vârstnici (≥ 65 ani), la pacienții care utilizează diuretice sau la pacienții aflați sub tratament cu medicamente antihipertensive cu antecedente de hipotensiune arterială. Înainte de inițierea tratamentului cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie evaluat statusul volemic și corectat, dacă este cazul. După inițierea tratamentului este necesară monitorizarea semnelor și simptomelor. În cazul unor afecțiuni care pot determina pierdere de lichide (de exemplu, boli gastrointestinale), se recomandă monitorizarea atentă a statusului volemic.

#### Cetoacidoză diabetică

În studiile clinice și studiile efectuate după punerea pe piață, la pacienții tratați cu inhibitori ai co-transportorului 2 pentru sodiu-glucoză, incluzând ertugliflozin, au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), incluzând cazuri potențial letale și letale. Nu se cunoaște dacă cetoacidoza diabetică este mai probabil să apară la administrarea unor doze mai mari de ertugliflozin. Riscul de cetoacidoză diabetică trebuie avut în vedere în caz de simptome nespecifice, cum sunt greața, vărsăturile, anorexia, durerile abdominale, setea excesivă, dispneea, confuzia, fatigabilitatea neobișnuită sau somnolența. Pacienții trebuie evaluați imediat pentru cetoacidoză dacă apar aceste simptome, indiferent de valoarea glicemiei. La pacienții cu cetoacidoză diabetică suspectată sau diagnosticată, tratamentul cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum** trebuie întrerupt imediat.

Înainte de inițierea tratamentului cu Combinația **Ertrugliflozinum + Sitagliptinum**, trebuie avuți în vedere factorii predispozanți pentru cetoacidoză din antecedentele pacientului. Pacienții care pot avea un risc crescut de cetoacidoză diabetică includ pacienții cu rezervă scăzută de celule beta funcționale (de exemplu, pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezintă concentrații scăzute ale peptidului C sau diabet latent de cauză autoimună la adulți (DLAI) sau pacienții cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care determină un aport alimentar limitat sau deshidratare severă, pacienții cărora li se reduc dozele de insulină și pacienții cu necesități crescute de insulină ca urmare a afecțiunilor medicale acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool. Inhibitorii SGLT2 trebuie utilizați cu prudență la acești pacienți. Reluarea tratamentului cu un inhibitor al SGLT2 la pacienții cu cetoacidoză anterioară apărută pe parcursul tratamentului cu inhibitori ai SGLT2 nu este recomandată, cu excepția cazului în care se identifică un alt factor declanșator clar și se rezolvă.

#### Intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave

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

#### Amputații la nivelul membrelor inferioare.

În studiile clinice de lungă durată efectuate la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu inhibitori ai SGLT2, a fost observată o creștere a numărului de cazuri de amputație la nivelul membrelor inferioare (în special la nivelul halucelui). Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. Este important ca pacienții cu diabet zaharat să fie sfătuiți cu privire la îngrijirea preventivă de rutină a piciorului.

#### Insuficiență renală

Tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu valori ale RFG<sub>e</sub> sub 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 45 ml/min. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul persistenței unor valori ale RFG<sub>e</sub> sub 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau persistenței ClCr sub 45 ml/min, ca urmare a diminuării eficacității.

#### Infecții genitale micotice

Tratamentul cu ertugliflozin determină creșterea riscului de infecții genitale micotice. În studiile clinice efectuate cu inhibitori de SGLT2, la pacienții cu antecedente de infecții genitale micotice și

pacienții de sex masculin necircumciși au apărut, cu o probabilitate mai mare, infecții genitale micotice. Pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

#### Infecții ale tractului urinar

Excreția glucozei în urină poate fi asociată cu un risc crescut de infecții ale tractului urinar. În cazul tratării pielonefritei sau sepsisului de la nivelul tractului urinar trebuie luată în considerare întreruperea temporară a administrării ertugliflozin.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier), un eveniment rar, însă grav, care poate pune viața în pericol și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Reacții de hipersensibilitate: anafilaxie, angioedem și afecțiuni cutanate exfoliative, inclusiv sindromul Stevens-Johnson. În cazul în care este suspectată o reacție de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt.

#### Pemfigoid bulos

În cazul în care este suspectată apariția acestuia, administrarea trebuie întreruptă.

Pacienți vârstnici cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu ertugliflozin au prezentat o incidență mai mare a reacțiilor adverse asociate cu depleția volemică, în comparație cu pacienții mai tineri.

#### Copii și adolescenți

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

#### Sarcina, Alăptarea

Nu trebuie utilizat

### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, la inițierea tratamentului, și ulterior periodic.

Monitorizarea funcției renale este recomandată după cum urmează:

- Înainte de inițierea tratamentului cu Combinația Ertugliflozinum + Sitagliptinum și periodic pe parcursul tratamentului
- Mai frecvent la pacienții cu valori ale RFG<sub>e</sub> sub 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sau ClCr sub 60 ml/min.

### **VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

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

### **VIII. Prescriptori**

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

**16. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 303 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 304 cod (A16AX09): DCI GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 304 cod (A16AX09): DCI GLYCEROLI PHENYLBUTYRAS**

### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost –volum)**

RAVICTI este indicat pentru utilizarea ca terapie adjuvantă pentru abordarea terapeutică cronică a pacienților cu tulburări ale ciclului ureei (TCU), inclusiv deficite de carbamil-fosfat-sintetază-I (CPS), ornitin-carbamiltransferază (OTC), argininosuccinat-sintetază (ASS), argininosuccinat-liază (ASL), arginază I (ARG) și sindrom cu hiperornitinemie-hiperamoniemie-homocitrulinemie (HHH) cu deficit de ornitin-translocază, care nu pot fi controlate doar prin regim alimentar hipoproteic și/sau suplimentare a aminoacizilor. RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic și, în unele cazuri, administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esențiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine).

### **II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**

#### **1. Criterii de includere în tratament**

Pacienți cu tulburări ale ciclului ureei (TCU) atât primară (boala congenitală de metabolism) cât și secundară altei afecțiuni hepatice.

#### Prezentare clinică

**Nou-născuți:** letargie, vărsături, lipsă de dorință de a mânca lapte matern sau alte alimente bogate în proteine

**Simptome de encefalopatie:** iritabilitate, stupoare, halucinații, iluzii și comă, patologie psihiatrică, sindrom Reye (înalt sugestiv pentru boala congenitală de metabolism).

**Simptome de criză hiperamoniemică:** tremor, convulsii, comă.

**Funcție neurologică/cognitivă afectată**

#### Teste diagnostice de laborator

Amoniac, pH și CO<sub>2</sub>, gaura anionica, glucoză, probe hepatice, cromatografie de aminoacizi în plasma, acid orotic: amoniac ridicat alături de o glutamina crescută sugerează puternic un UCD.

#### Diagnostic diferential

Diagnosticul diferențial este esențial pentru stabilirea unui regim complet de tratament.

#### **2. Criterii de excludere din tratament**

Lipsa confirmării diagnosticului de tulburare de ciclu ureic

Pacientul confirmat cu tulburări ale ciclului ureic dar a cărui afecțiune este controlată doar prin regim alimentar hipoproteic și/sau suplimentare a aminoacizilor

### **III. Tratament (se va descrie dar fără a se limita la acestea: doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc.)**

RAVICTI trebuie prescris de un medic cu experiență în abordarea terapeutică a tulburărilor ciclului ureei.

### Doze

RAVICTI trebuie utilizat în asociere cu regim alimentar hipoproteic și, uneori, cu administrarea de suplimente alimentare (de exemplu aminoacizi esențiali, arginină, citrulină, suplimente calorice fără proteine), în funcție de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării.

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine alimentare necesar.

Este posibil ca terapia cu RAVICTI să fie necesară pe tot parcursul vieții, cu excepția cazului în care se optează pentru transplant hepatic ortotopic.

### Adulți, adolescenți și copii

Doza recomandată pentru pacienții care nu au mai utilizat acid fenilbutiric și pentru pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu sau de la injecție cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la terapia cu RAVICTI este diferită.

Doza zilnică totală recomandată pentru RAVICTI se bazează pe aria suprafeței corporale și variază de la 4,5 ml/m<sup>2</sup> și zi până la 11,2 ml/m<sup>2</sup> și zi (5,3 g/m<sup>2</sup> și zi până la 12,4 g/m<sup>2</sup> și zi) și trebuie să țină cont de următoarele:

Doza zilnică totală trebuie fracționată în prize egale și administrată la fiecare masă (de exemplu de trei până la șase ori pe zi). Fiecare doză trebuie rotunjită până la cea mai apropiată valoare de 0,1 ml pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani și de 0,5 ml pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

### Doza inițială recomandată pentru pacienții care nu au mai utilizat fenilbutirat

- 8,5 ml/m<sup>2</sup> și zi (9,4 g/m<sup>2</sup> și zi) la pacienții cu aria suprafeței corporale (ASC) < 1,3 m<sup>2</sup>
- 7 ml/m<sup>2</sup> și zi (8 g/m<sup>2</sup> și zi) la pacienții cu ASC ≥ 1,3 m<sup>2</sup>

### Doza inițială pentru pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI

Pacienții care trec de la administrarea de fenilbutirat de sodiu la terapia cu RAVICTI trebuie să utilizeze doza de RAVICTI care conține aceeași cantitate de acid fenilbutiric. Conversia se realizează astfel:

- Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu comprimate (g) x 0,86
- Doza zilnică totală de RAVICTI (ml) = doza zilnică totală de fenilbutirat de sodiu pulbere (g) x 0,81

### Doza inițială la pacienții care trec de la administrarea de injecție cu fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI

După ce au fost stabiliți cu administrare controlată de amoniac, pacienților care trec de la administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu la RAVICTI trebuie să li se administreze o doză de RAVICTI aflată la extremitatea superioară a intervalului de doze de tratament (11,2 ml/m<sup>2</sup> și zi), cu determinarea concentrațiilor plasmatice de amoniac pentru ghidarea administrărilor ulterioare.

Schema de administrare zilnică recomandată de 8,5 ml/m<sup>2</sup> și zi - 11,2 ml/m<sup>2</sup> și zi în decursul unei perioade de până la 24 ore pentru pacienții stabiliți, fără hiperamoniemie ulterioară, este următoarea:

- Pasul 1: 100% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu și 50% din doza de RAVICTI timp de 4-8 ore;
- Pasul 2: 50% din doza de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu și 100% din doza de RAVICTI timp de 4-8 ore;
- Pasul 3: administrarea de fenilacetat de sodiu/benzoat de sodiu este oprită și se continuă cu doza integrală de RAVICTI, în conformitate cu schema de administrare, timp de 4-8 ore.

### *Ajustarea dozei i monitorizarea la adulți, adolescenți și copii*

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării. Azotul reprezintă aproximativ 16% din greutatea proteinelor alimentare. Dat fiind că aproximativ 47% din azotul alimentar se excretă ca reziduu, iar un procent de aproximativ 70% dintr-o doză administrată de acid 4-fenilbutiric (PBA) va fi convertit în fenilacetilglutamină urinară (U-PAGN), doza inițială estimată de fenilbutirat de glicerină pentru o perioadă de 24 de ore este de 0,6 ml fenilbutirat de glicerină per gram de proteine alimentare ingerate în perioada de 24 de ore, presupunând că întreaga cantitate de azot rezidual este acoperită de fenilbutirat de glicerină și excretată sub formă de fenilacetilglutamină (PAGN).

### *Ajustarea în funcție de concentrația plasmatică de amoniac*

Doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată, astfel încât să determine o valoare a concentrației plasmatică de amoniac în condiții de repaus alimentar mai mică decât jumătate din limita superioară a valorilor normale (LSN) la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste. La sugari și copiii mici (în general, cu vârsta sub 6 ani), în cazul cărora valoarea concentrației plasmatică a amoniacului în condiții de repaus alimentar este dificil de stabilit din cauza meselor frecvente, prima valoare a amoniacului măsurată dimineața trebuie să se mențină sub LSN.

### *Ajustarea în funcție de fenilacetilglutamina urinară*

Măsurătorile U-PAGN pot fi utilizate cu scop orientativ în ajustarea dozelor de fenilbutirat de glicerină și pentru a evalua complianța. Fiecare gram de U-PAGN excretat într-un interval de 24 de ore acoperă azotul rezidual generat de 1,4 grame de proteine alimentare. Dacă excreția U-PAGN este insuficientă pentru a acoperi aportul zilnic de proteine alimentare, iar valoarea concentrației plasmatică a amoniacului în condiții de repaus alimentar este mai mare decât jumătate din LSN recomandată, doza de fenilbutirat de glicerină trebuie ajustată prin creștere. În ajustarea dozei trebuie să se țină cont de cantitatea de proteine alimentare care nu a fost acoperită, așa cum este indicat de valoarea U-PAGN la 24 de ore și de doza de fenilbutirat de glicerină estimată necesară per gram de proteine alimentare ingerate.

Valorile punctuale ale concentrației U-PAGN mai mici decât valorile următoare pot indica administrarea incorectă a medicamentului și/sau lipsa de complianță:

- 9000 micrograme ( $\mu\text{g}$ )/ml pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani
- 7000 micrograme ( $\mu\text{g}$ )/ml pentru pacienții cu vârsta  $\geq 2$  ani, cu aria suprafeței corporale  $\leq 1,3$
- 5000 micrograme ( $\mu\text{g}$ )/ml pentru pacienți cu vârsta  $\geq 2$  ani, cu aria suprafeței corporale  $> 1,3$

Dacă valorile punctuale ale concentrației U-PAGN scad sub aceste valori, se recomandă evaluarea complianței la tratament și/sau monitorizarea eficacității administrării medicamentului (de exemplu prin sonda de alimentație) luându-se în considerare creșterea dozei de fenilbutirat de glicerină la pacienții complianți, cu scopul de a obține controlul optim al amoniacului (valori în condiții de repaus alimentar în limite normale pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani și sub jumătate din LSN pentru pacienți de vârste mai mari).

*Ajustarea în funcție de valorile concentrațiilor plasmatică ale fenilacetatului și fenilacetilglutaminei* Simptomele de vărsături, greață, cefalee, somnolență, confuzie sau letargie, în absența valorilor crescute ale amoniacului sau a bolilor intercurente pot fi semne ale toxicității acidului fenilacetic (PAA). Prin urmare, măsurarea valorilor plasmatică ale PAA și PAGN poate avea rol orientativ în stabilirea dozei. S-a observat că raportul dintre concentrația plasmatică a PAA, respectiv a PAGN (ambele măsurate în  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) este în general subunitar (mai mic decât 1) la pacienții fără acumulare de PAA. La pacienții în cazul cărora raportul dintre PAA și PAGN depășește 2,5, creșterea suplimentară a dozei de fenilbutirat de glicerină poate să nu mătureze formarea de PAGN, chiar dacă cresc concentrațiile plasmatică ale PAA, din cauza saturării

reacției de conjugare. În astfel de cazuri, creșterea frecvenței administrării dozei poate determina o valoare mai scăzută a concentrației plasmatică a PAA și un raport PAA:PAGN mai mic. Valorile amoniacului trebuie monitorizate cu atenție atunci când se modifică doza de fenilbutirat de glicerină.

#### Deficitul de N-acetilglutamat-sintază (NAGS) și de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2)

Siguranța și eficacitatea RAVICTI pentru tratamentul pacienților cu deficit de N-acetilglutamat-sintază (NAGS) și de CITRINĂ (citrulinemia de tip 2) nu au fost stabilite.

#### Copii și adolescenți

Dozele sunt similare pentru pacienții adulți și pentru pacienții copii și adolescenți.

#### Doză omisă

Orice doză care nu a fost luată trebuie omisă și trebuie să se continue cu administrarea planificată a dozelor dacă următoarea doză programată este în decurs de 2 ore pentru adulți și în decurs de 30 minute pentru copii. Nu trebuie să se ia o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

#### Grupe speciale de pacienți

##### Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani sau peste)

Studiile clinice cu RAVICTI nu au inclus un număr de subiecți cu vârsta  $\geq 65$  ani suficient pentru a determina dacă aceștia răspund în mod diferit față de subiecții mai tineri. În general, se impune precauție în stabilirea dozei pentru un pacient vârstnic, începând de obicei cu doze situate la nivelul inferior ale intervalului de doze recomandate, luându-se în considerare frecvența mai mare a insuficienței hepatice, renale sau cardiace și a comorbidităților sau a altor tratamente medicamentoase concomitente.

##### Insuficiența hepatică

Deoarece conversia PAA în PAGN are loc în ficat, pacienții cu insuficiență hepatică severă pot avea o capacitate de conversie limitată, o valoare crescută a concentrației plasmatică a PAA și un raport PAA plasmatic: PAGN mai mare. Prin urmare, doza pentru pacienții adulți, adolescenți și copii cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă trebuie să se situeze la nivelul inferior al intervalului de doze recomandate ( $4,5 \text{ ml/m}^2$  și zi) și trebuie menținută la nivelul minim necesar pentru a controla valorile amoniacului pacientului. O valoare a raportului PAA plasmatic: PAGN mai mare de 2,5 poate indica saturarea capacității de conversie a PAA în PAGN și necesitatea ca doza să fie redusă și/sau frecvența administrării dozelor să crească. Raportul concentrațiilor plasmatică PAA: PAGN poate fi util în monitorizarea dozelor.

##### Insuficiența renală

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei și insuficiență renală; nu se cunoaște siguranța fenilbutiratului de glicerină la pacienții cu insuficiență renală. RAVICTI trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. De preferință, la acești pacienți tratamentul trebuie inițiat și menținut cu doza minimă necesară pentru a controla amoniemia.

#### Mod de administrare

Administrare orală sau gastrointestinală.

RAVICTI trebuie luat cu alimente și administrat direct în gură folosind o seringă pentru administrare orală. Medicamentul nu trebuie adăugat și amestecat într-un volum mai mare de alt lichid, deoarece fenilbutiratul de glicerină este mai greu decât apa, fapt ce poate duce la administrarea incompletă. RAVICTI poate fi adăugat într-o cantitate mică de piure de mere, ketchup sau piure de dovleac și

trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25 °C). Medicamentul poate fi amestecat cu preparate medicale (Cyclinex-1, Cyclinex-2, UCD-1, UCD-2, Polycose, Pro Phree și Citrulline) și trebuie utilizat în interval de 2 ore atunci când este păstrat la temperatura camerei (25 °C) sau în decurs de maximum 24 de ore dacă este păstrat în frigider.

Pacienții trebuie informați că seringile pentru administrare orală cu marcajul CE compatibile cu insertul pentru seringă integrat în flacon, de dimensiunea adecvată pentru volumul de doză prescris, pot fi procurate de la farmacie.

Pentru pacienții care nu pot utiliza medicamentul pe cale orală, RAVICTI poate fi administrat prin sondă nazogastrică sau sondă pentru gastrostomă din silicon de uz medical, cu marcajul CE. Nu se recomandă administrarea unei doze de 0,5 ml sau mai mici prin sondă nazogastrică, sondă de gastrostomă sau sondă nazojejunală, dat fiind gradul scăzut de recuperare a substanței active la în cazul utilizării acestei scheme terapeutice.

#### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă.

#### **V. Atenționari și precauții speciale pentru utilizare**

Chiar și în timpul tratamentului cu fenilbutirat de glicerină, este posibil ca la un număr de pacienți să apară hiperamoniemia acută, inclusiv encefalopatia hiperamoniemică.

#### Absorbția scăzută a fenilbutiratului în caz de insuficiență pancreatică sau malabsorbție intestinală

Enzimele pancreasului exocrin hidrolizează fenilbutiratul de glicerină în intestinul subțire, separând fracțiunea activă, fenilbutiratul, de glicerină. Acest proces permite ca fenilbutiratul să fie absorbit în circulație. Cantitatea scăzută de enzime pancreatice, absența acestora sau bolile intestinale care determină malabsorbția lipidelor pot duce la un grad redus sau spre zero de digerare a fenilbutiratului de glicerină și/sau de absorbție a fenilbutiratului și la controlul redus al valorilor amoniemiei. Valorile amoniemiei trebuie monitorizate cu atenție la pacienții cu insuficiență pancreatică sau malabsorbție intestinală.

#### Neurotoxicitate

Manifestări clinice reversibile care indicau neurotoxicitate (de exemplu greață, vărsături, somnolență) au fost raportate în asociere cu valori ale fenilacetatului cuprinse între 499 și 1285 μg/ml la pacienții cu neoplasm cărora li s-a administrat PAA intravenos. Cu toate că acestea nu au fost observate în studiile clinice efectuate la pacienți cu tulburări ale ciclului ureei, trebuie suspectate valori crescute ale PAA la pacienți (în mod special la copiii cu vârsta < 2 luni) cu somnolență, confuzie, greață și letargie inexplicabile, dar cu valori ale amoniemiei normale sau scăzute.

Dacă simptomele de vărsături, greață, cefalee, somnolență, confuzie sau letargie sunt prezente în absența unor valori crescute ale amoniemiei sau a altor boli intercurente, se va măsura valoarea concentrației plasmatică a PAA și a raportului PAA: PAGN și trebuie să se ia în considerare scăderea dozei de fenilbutirat de glicerină sau creșterea frecvenței administrării dozelor dacă valoarea PAA depășește 500 μg/l, iar raportul concentrațiilor plasmatică ale PAA: PAGN depășește 2,5.

#### Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze amoniemia

##### Corticosteroidi

Utilizarea corticosteroidilor poate duce la descompunerea proteinelor din corp și poate crește concentrația plasmatică de amoniac. Se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor amoniemiei atunci când se utilizează concomitent corticosteroidi și fenilbutirat de glicerină.

##### Acid valproic și haloperidol



Hiperamoniemia poate fi indusă de acidul valproic și de haloperidol. Se recomandă monitorizarea cu atenție a valorilor amoniemiei atunci când este necesară utilizarea acidului valproic sau a haloperidolului la pacienții cu tulburări ale ciclului ureei.

#### Probenecid

Probenecidul poate inhiba excreția pe cale renală a metaboliților fenilbutiratului de glicerină, inclusiv a PAGN.

#### Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente.

#### Sarcina

RAVICTI nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu fenilbutirat de glicerină.

### **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Doza zilnică trebuie ajustată pentru fiecare pacient, în funcție de capacitatea estimată a pacientului de a sintetiza ureea, dacă această capacitate există, de profilul aminoacidic, de toleranța pacientului la proteine și de aportul zilnic de proteine necesare creșterii și dezvoltării. Pot fi necesare suplimente cu aminoacizi pentru a menține valorile normale ale aminoacizilor esențiali și ale aminoacizilor cu catenă ramificată. Ajustările suplimentare se pot baza pe monitorizarea valorilor amoniemiei, glutaminei, U- PAGN și/sau PAA și PAGN plasmatic, precum și ale raportului PAA plasmatic:PAGN.

### **VII. Criterii pentru intreruperea tratamentului**

- Reacții adverse severe
- Post transplant de ficat ortotopic
- Lipsa beneficiului terapeutic
- Decizia pacientului de a intrerupe tratamentul

### **VIII. Prescriptori**

Medici din specialitățile: pediatrie, genetica medicală, neurologie pediatrică, neonatologie, gastroenterologie, medicina internă, neurologie, anestezie terapie intensivă, endocrinologie, boli infecțioase, hematologie.”

**17. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 304 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 305 cod (A16AX16): DCI GIVOSIRAN cu următorul cuprins:**

#### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 305 cod (A16AX16): DCI GIVOSIRAN**

**Porfirie Hepatică Acută (PHA)** este o boală rară, care poate să apară în cadrul aceleiași familii. Cauza este deficiența unor enzime specifice cu funcție în biosinteza hemului, având ca rezultat o acumulare anormală de precursori porfirinici - acidul aminolevulinic (AAL) și porfobilinogenul (PBG), acumulare responsabilă de manifestările clinice și modificările histologice.

O cantitate prea mare de AAL și PBG poate leza nervii și poate provoca crize grave de durere, greață, slăbiciune musculară și modificări ale funcției mintale. Unele persoane cu porfirie hepatică acută pot avea, de asemenea, între crize, simptome precum dureri și greață. Complicațiile pe termen

lung care pot fi observate la persoanele cu porfirie hepatică acută includ tensiune arterială mare, boli renale cronice și boli hepatice.

Când intervin factori suplimentari, precum creșterea necesarului de hem sau scăderea suplimentară a activității enzimaticе, apar manifestările clinice, fie sub forma de atacuri acute neuroviscerale, fie ca leziuni tegumentare sau ambele. Hem-ul este o componentă esențială a proteinelor care conțin fier numite hemoproteine, inclusiv hemoglobina.

Exista **4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA)** care necesita confirmare genetica:

- **Porfirie Acută Intermitentă (PAI)**
- **Coproporfirie Ereditară (CPE)**
- **Porfirie Variegata (PV)**
- **Deficiența de AAL-D (Acid δ- AminoLevulinic Dehidrază)**

### **I. Indicatia terapeutica (face obiectul unui contract cost –volum)**

**GIVOSIRAN** este indicat pentru tratamentul **porfiriei hepatice acute (PHA)** la **adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste.**

### **II. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratament cu Givosiran**

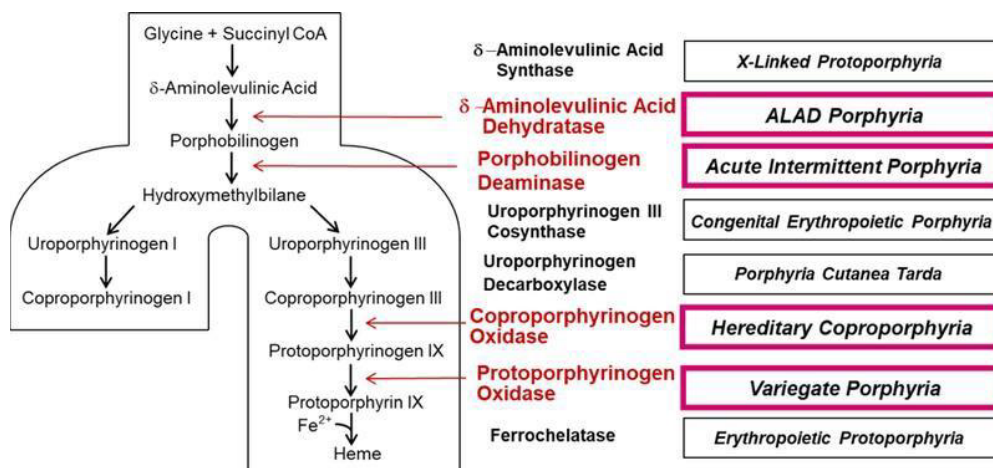
#### **II.1. Criterii de includere in tratament**

Pacienti adulti si adolescenti cu varsta de 12 ani si peste, cu diagnostic genetic confirmat de Porfirie hepatica acuta.

**Porfirie acută intermitentă (PAI)**, cea mai frecventă porfirie acută, rezultă din mutația celei de-a treia enzime din calea de biosinteză a hemului, cunoscută sub numele de **porfobilinogen deaminază (PBGD)** sau **hidroximetilbilan sintază (HMBS)**.

**Coproporfirie ereditară (CPE) și Porfirie variegata (PV)** rezultă din mutația enzimei a șasea și a șaptea din cale [coproporfirinogen oxidazei (CPOX) și respectiv protoporfirinogen oxidazei (PPOX)]. Substraturile acestor enzime se acumulează în ficat în CPE și PV- se crede că inhibă PBGD, crescând astfel AAL și PBG și provocând simptome neurologice. Acești porfirinogeni (adică porfirinogeni reduși) se oxidează și la porfirinele corespunzătoare, care sunt fotosensibilizante și pot provoca leziuni cutanate cu vezicule. Creșterile AAL și PBG pot fi mai puțin proeminente în CPE și PV decât în PAI. Cu toate acestea, atacurile CPE și PV pot fi severe și pot pune viața în pericol.

**Porfirie prin deficiența de AAL dehidrază (acid δ- aminolevulinic dehidrază)** se datorează mutației AALD, a doua enzimă din cale și este foarte rară. Analizele de laborator biochimice arată creșteri marcate ale AAL urinară și ale coproporfirinei III și ale protoporfirinei eritrocitare libere.



### Tablou clinic

Clinic, porfiriile se divid în două mari categorii: **porfiriile acute, cu simptome neuropsihiatrice și porfiriile cutanate**, care au ca trăsătură specifică fotosensibilitatea.

**Porfirie acută intermitentă, porfirie variegată și coproporfirie ereditară se manifestă clinic prin atacuri acute neuroviscerale.** Crizele acute de porfirie se produc pe fondul existenței unui deficit enzimatic care este amplificat de acțiunea unor factori dobândiți (de exemplu: estrogeni, cure de slăbire, consum de alcool și anumite medicamente) și se datorează afectării sistemului nervos central, periferic sau vegetativ. Se caracterizează prin dureri abdominale asociate cu greață, vărsături și constipație, rareori diaree. De asemenea, pot fi prezente hipertensiunea arterială, tahicardia, hiponatremia (consecința pierderilor de sodiu sau a afectării hipotalamice – SIADH), mialgii, convulsii (fie prin dezechilibru electrolitic, fie prin afectare nervoasă), neuropatie motorie progresivă care poate mima sindromul Guillan-Bare și poate necesita suport ventilator. Simptome psihiatrice, precum depresia, insomnia, agitația, confuzia ori halucinațiile, se asociază adesea tabloului clinic, însă sunt reversibile odată cu ameliorarea stării generale.

**Două dintre porfiriile acute prezintă și fotosensibilitate: coproporfirie ereditară și porfirie variegată:** aceasta este cauzată de fotoactivarea porfirinelor care duce la producerea unor specii reactive de oxigen ce lezează celulele dermului.

### II.2. Criterii de excludere

Lipsa confirmării diagnosticului pentru cele 4 tipuri de Porfirie Hepatică Acută (PHA).

### III. Tratatament

Givosiran este un acid ribonucleic interferent scurt (ARN-is), dublu-catenar;

Givosiran determină printr-un proces natural de interferență, degradarea acidului ribonucleic mesager (ARNm) responsabil de sinteza în hepatocite a enzimei AALS1 (acid aminolevulinic sintazei 1).

Rezultă astfel o reducere aproape de normal pentru AALS1 indus hepatic.

Acest lucru duce la scăderea concentrațiilor plasmatiche ale acid aminolevulinic (AAL) și porfobilinogen (PBG), factorii cauzali-cheie ai crizelor și ai altor manifestări cronice ale PHA.

**În ceea ce privește tratamentul, trebuie subliniată importanța profilaxiei crizei de porfirie la persoanele cunoscute cu această afecțiune.**

### **Doze**

**Doza recomandată de GIVOSIRAN este de 2,5 mg/kg o dată pe lună, administrată prin injecție subcutanată.** Doza se bazează pe greutatea corporală efectivă.

Doza administrată pacientului (în mg) și volumul (în ml) trebuie calculate după cum urmează:

- Greutatea corporală a pacientului (kg) × doza (2,5 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de medicament care trebuie administrată.
- Cantitatea totală (mg) împărțită la concentrația flaconului (189 mg/ml) = volumul total de medicament (ml) care trebuie injectat.
  - În studiul controlat cu placebo la pacienți cu PHA tratați cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea inițială a AAL și PBG urinare de 83,7% și, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL și PBG au fost obținute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea inițială de 93,8% pentru AAL și de 94,5% pentru PBG și aceste valori au fost menținute prin administrare repetată o dată pe lună.
- **Datele observate și modelarea au demonstrat că schema terapeutică cu administrarea o dată pe lună a dozei de givosiran 2,5 mg/kg a cauzat o reducere mai mare și o fluctuație mai mică a valorilor AAL, comparativ cu utilizarea de doze mai mici de 2,5 mg/kg sau cu schema terapeutică cu administrare o dată la 3 luni.**
- Concentrațiile plasmatiche ale givosiranului nu reflectă extinderea sau durata activității farmacodinamice. Întrucât givosiranul are ca țintă terapeutică ficatul, concentrațiile plasmatiche scad rapid datorită absorbției la nivel hepatic. **În ficat, givosiranul prezintă o perioadă de înjumătățire prelungită, care duce la o durată mai lungă a efectului farmacodinamic, efect ce se menține în cazul utilizării schemei terapeutice cu administrare lunară.**

### **Doză omisă**

Dacă o doză este omisă, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Schema terapeutică trebuie reluată conform utilizării la intervale lunare, după administrarea dozei omise.

### **Modificarea dozei în caz de reacții adverse**

La pacienții cu creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor relevante clinic, care au întrerupt administrarea dozei și care prezintă o îmbunătățire ulterioară a concentrațiilor plasmatiche ale transaminazelor, poate fi avută în vedere o reluare a terapiei cu doza de 1,25 mg/kg, administrată o dată pe lună.

### **Mod de administrare:**

Doar pentru administrare subcutanată.

Acest medicament este furnizat sub formă de soluție gata de utilizare, într-un flacon destinat unei singure utilizări.

- Volumul necesar de GIVOSIRAN trebuie calculat pe baza dozei recomandate în funcție de greutate.
- Volumul maxim acceptabil pentru o singură injecție este de 1,5 ml. Dacă doza este mai mare de 1 ml, este necesar mai mult de un flacon.

- Dozele care necesită mai mult de 1,5 ml trebuie administrate sub formă de mai multe injecții (doza lunară totală împărțită în mod egal între seringi, cu fiecare injecție conținând aproximativ același volum) pentru a reduce la minimum disconfortul posibil la nivelul locului de injectare din cauza volumului injecției.
- Acest medicament trebuie injectat subcutanat la nivelul abdomenului; locurile alternative de injectare includ coapsa sau partea superioară a brațului.
- Pentru injecții sau doze ulterioare, se recomandă schimbarea locului de injectare.
- Acest medicament nu trebuie administrat în țesut cicatricial sau în zone eritematoase, inflamate sau tumefiate.

### **Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță conform cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului disponibil pe site-ul EMA.

### **Perioada de tratament**

Tratament cronic.

Tratamentul continuă la pacienții cu indicația terapeutică până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului.

### **IV. Contraindicații**

Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții.

### **V. Atenționari și precauții speciale pentru utilizare**

#### **Grupe speciale de pacienți**

##### ***Vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta > 65 ani

##### ***Insuficiență hepatică***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie  $\leq 1 \times$  limita superioară a valorilor normale (LSN) și concentrație plasmatică a aspartat aminotransferazei (AST)  $> 1 \times$  LSN sau bilirubinemie  $> 1 \times$  LSN până la  $1,5 \times$  LSN). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

##### ***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (rata estimată de filtrare glomerulară [GFRe]  $\geq 15$  până la  $< 90$  ml/min /  $1,73$  m<sup>2</sup>). GIVOSIRAN nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau la pacienții dializați

##### ***Copii și adolescenți***

**Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta  $\geq 12$  până la  $< 18$  ani.** Siguranța și eficacitatea GIVOSIRAN la copii cu vârsta  $< 12$  ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

##### ***Fertilitatea, sarcina și alăptarea***

##### ***Sarcina***

Datele provenite din utilizarea givosiranului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, în prezența toxicității materne. **Utilizarea acestui medicament poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, ținându-se cont de beneficiile pentru sănătate preconizate pentru femeie și riscurile potențiale pentru făt.**

### ***Alăptarea***

Nu se cunoaște dacă givosiranul se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Datele farmacodinamice/toxicologice disponibile la animale au evidențiat excreția givosiranului în lapte. **Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu givosiran având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.**

### ***Fertilitatea***

Nu există date privind efectul givosiranului asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat niciun impact asupra fertilității masculine sau feminine.

### **Genotoxicitate/carcinogenitate**

Givosiranul nu a prezentat un potențial genotoxic in vitro și in vivo.

## **VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

În monitorizarea tratamentului cu GIVOSIRAN se urmărește obținerea controlului biochimic pentru **acidul delta-aminolevulinic (AAL) și porfobilinogen (PBG)**, în cadrul contextului ameliorării/reducerii intensității tabloului clinic al bolii. Se recomandă **evaluarea INICIALĂ după primele 3 luni de tratament urmata de evaluarea PERIODICĂ la 6 luni.**

- În studiul controlat cu placebo la pacienți cu PHA tratați cu givosiran 2,5 mg/kg o dată pe lună (ENVISION), au fost observate reduceri mediane de la valoarea inițială a AAL și PBG urinare de 83,7% și, respectiv, 75,1%, la 14 zile după administrarea primei doze. Reducerile maxime ale valorilor AAL și PBG au fost obținute în jurul lunii 3, cu reduceri mediane de la valoarea inițială de 93,8% pentru AAL și de 94,5% pentru PBG și aceste valori au fost menținute prin administrare repetată a GIVOSIRAN o dată pe lună.

Trebuie efectuate teste ale **funcției hepatice** înainte de începerea tratamentului. **Aceste teste trebuie repetate lunar în primele 6 luni de tratament și după cum se indică clinic ulterior.**

### **Criterii pentru întreruperea tratamentului**

- **Lipsa de răspuns clinic și biochimic (AAL și PBG) la tratament**
- **Hipersensibilitate severă** (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Reacție anafilactică: În studiile clinice, s-a produs anafilaxie la un pacient care avea antecedente de astm bronșic alergic și atopie. Semnele și simptomele anafilaxiei trebuie monitorizate. Dacă se produce anafilaxie, administrarea acestui medicament trebuie întreruptă imediat și trebuie instituit un tratament medical adecvat.

- **Toxicitate semnificativă:**

**Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor:** S-au observat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor la pacienții tratați cu givosiran. Creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor s-au produs, mai ales, între 3 și 5 luni după începerea tratamentului. **Întreruperea sau oprirea tratamentului trebuie luată în considerare în caz de creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor relevante clinic.** După întreruperea

terapiei, în cazul îmbunătățirii ulterioare a concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului, cu o doză de 1,25 mg/kg. Există date limitate privind eficacitatea și siguranța dozei mai mici, în special la pacienții care au prezentat anterior creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor. Nu există date privind creșterea secvențială a dozei de 1,25 mg/kg la doza de 2,5 mg/kg după creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor.

**Efecte asupra funcției renale:** În timpul tratamentului cu givosiran au fost raportate creșteri ale creatininemiei și scăderi ale GFR. În studiul controlat cu placebo, creșterea mediană a creatininemiei în luna 3 a fost de 6,5  $\mu\text{mol/l}$  (0,07 mg/dl) și a fost rezolvată sau stabilizată până în luna 6 în condițiile continuării tratamentului lunar cu doza de givosiran 2,5 mg/kg. Progresia insuficienței renale a fost observată la unii pacienți cu boală renală preexistentă. În astfel de cazuri, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale în timpul tratamentului.

### Prescriptori

Medicii din specialitățile hematologie, gastroenterologie, medicina internă, neurologie, cardiologie, dermatologie, genetica medicală, și pediatrie.”

**18. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 305 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 306 cod (B02BX05-AAS): DCI ELTROMBOPAG cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 306 cod (B02BX05-AAS): DCI ELTROMBOPAG**

#### **I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost-volum)**

Revolade este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice

#### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS) care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice și care :

- au fost refractari la terapie imunosupresoare anterioară, sau
- au fost tratați anterior în mod excesiv

#### **III. Criterii de excludere**

- hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.
- pacienți cu AAS care prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7

#### **IV. Tratament**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

##### **1. Mod de administrare:**

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conțin

calciu) sau suplimentele cu minerale care conțin cationi polivalenți (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc)

## 2. Monitorizare si Doze:

- Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare.
- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi
- Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag
- Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată

### Ajustarea dozelor:

- Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de  $\geq 50,000/\mu\text{l}$ .
- La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creșterea dozei cu 50 mg.
- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 150 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform tabelului.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50000/ $\mu\text{l}$ după minimum 2 săptămâni de tratament	Se crește doza zilnică cu 50 mg până la o doză maximă de 150 mg/zi.  La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, se crește doza până la 50 mg zilnic înainte de a se crește doza cu 50 mg.
$\geq 50000/\mu\text{l}$ la $\leq 150000/\mu\text{l}$	Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menține numărul de trombocite.
>150000/ $\mu\text{l}$ la $\leq 250000/\mu\text{l}$	Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei și orice eventuale ajustări ale dozei.
>250000/ $\mu\text{l}$	Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puțin o săptămână.  Odată ce numărul de trombocite ajunge la $\leq 100000/\mu\text{l}$ , se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg.

- La pacienții care obțin un **răspuns pe trei linii** (*leucocite, hematii și trombocite*), inclusiv independența de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%
- Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă și valorile hemoleucogramei monitorizate.
- Dacă numărul de trombocite scade la  $< 30000/\mu\text{l}$ , hemoglobina scade la  $< 9 \text{ g/dl}$  sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN)  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ , se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficace anterioară.

## V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține niciun răspuns hematologic, terapia trebuie întreruptă.



- În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din tabelul anterior) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc ( $\geq 3$  ori limita superioară a valorii normale  $\times$  [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau  $\geq 3 \times$  față de valorile inițiale, sau  $> 5 \times$  LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:
  - progresive sau
  - persistente timp de  $\geq 4$  săptămâni sau
  - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
  - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Necomplianța pacientului.

## VI. Atenționari și precauții speciale pentru utilizare

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienților adulți originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi
- Eltrombopag inhibă UGT1A1 și OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubina este crescută, trebuie efectuată o fracționare. Valorile anormale ale analizelor serice hepatice trebuie evaluate prin repetarea acestora la 3-5 zile. Dacă valorile anormale se confirmă, analizele hepatice serice trebuie monitorizate până la remisia, stabilizarea sau revenirea la nivelul inițial al acestora.
- În cazul pacienților cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei și trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină

## VII. Prescriptori

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.”

**19. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 306 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT cu următorul cuprins:**

### ”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT

#### I. Indicația terapeutică

Anemie dependentă de transfuzii asociată cu beta-talasemie

#### II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu anemie asociată  $\beta$ -talasemiei, care necesită transfuzii de eritrocite (RBC)

#### III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

#### IV. Tratament

**Doze:**

**Doza inițială** recomandată este de 1,0 mg/kg administrată subcutanat o dată la 3 săptămâni.

La pacienții la care nu s-a obținut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puțin o treime după  $\geq 2$  doze consecutive (6 săptămâni) la doza inițială de 1,0 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg.

Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns inițial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

**Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei**

În cazul creșterii Hb cu  $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este  $\geq 11,5$  g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este  $\leq 11,0$  g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb ( $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

Doza curentă	Reducerea dozei
1,25 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dacă pacienții manifestă reacții adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul inițial a toxicității.

După o întârziere a administrării dozei, pacienții trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.

**Doze omise**

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

**Pacienți care prezintă pierderea răspunsului**

Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus.

**Mod de administrare:**

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare****Evenimente tromboembolice**

La pacienții cu  $\beta$ -talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept într-un studiu clinic controlat. Tuturor pacienților cu ETE li s-a efectuat splenectomie și au avut cel puțin un factor de risc pentru apariția ETE.

Beneficiul potențial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanță cu riscul potențial de ETE la pacienții cu  $\beta$ -talasemie cu splenectomie și alți factori de risc pentru apariția ETE.

Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienții cu  $\beta$ -talasemie cu risc crescut.

### **Hipertensiune arterială**

Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.

### **Reacții adverse**

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă și artralgia.

Durerea osoasă, astenia, oboseala, amețea și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă și cefaleea.

### **VI. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei (Hb) pacienților. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

### **VII. Criterii de intrerupere a tratamentului**

Administrarea Luspatercept trebuie intreruptă dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

### **VIII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din unitatile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.”

**20. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 307 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 308 cod (B03XA06-SMD): DCI LUSPATERCEPT cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 308 cod (B03XA06-SMD): DCI LUSPATERCEPT**

#### **I. Indicatia terapeutică**

Anemie dependentă de transfuzii ca urmare a sindromelor mielodisplazice (SMD) cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar cu sideroblaști inelari, care au prezentat un răspuns nesatisfăcător la sau sunt ineligibili pentru tratamentul cu eritropoietină.

#### **II. Criterii de includere în tratament**

Pacienți adulți cu anemie care necesită transfuzii de eritrocite din cauza SMD cu risc foarte scăzut, scăzut sau intermediar conform Sistemului internațional de atribuire a scorului de prognostic, revizuit (IPSS-R), cu sideroblaști inelari, cărora li s-a administrat anterior tratament cu un agent de

stimulare a eritropoiezei (ESA) la care au avut un răspuns inadecvat, sau sunt ineligibili pentru ESA sau au avut intoleranță la tratamentul cu ESA.

### III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți  
Sarcina

### IV. Tratament

#### Doze:

**Doza inițială** recomandată de Luspatercept este de 1,0 mg/kg administrată o dată la 3 săptămâni.

La pacienții la care după cel puțin 2 doze consecutive cu doza inițială de 1,0 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,33 mg/kg.

La pacienții la care după cel puțin 2 doze consecutive cu doza de 1,33 mg/kg nu s-a ajuns la eliminarea transfuziilor de eritrocite, doza trebuie crescută la 1,75 mg/kg.

Creșterea dozei nu trebuie să aibă loc mai frecvent de o dată la 6 săptămâni (2 administrări) și nu trebuie să depășească doza maximă de 1,75 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

Doza nu trebuie crescută imediat după o întârziere a administrării dozei. Pentru pacienții cu o valoare a Hb înainte de doză de  $> 9$  g/dl și care nu au ajuns la independența de transfuzii, poate fi necesară creșterea dozei iar această decizie este lăsată la aprecierea medicului; riscul de creștere a Hb peste valoarea țintă în cazul unei transfuzii concomitente nu poate fi exclus.

Dacă un pacient pierde răspunsul (adică, independența de transfuzii), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

#### **Reducerea dozei și întârzierea administrării dozei**

În cazul creșterii Hb cu  $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este  $\geq 11,5$  g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este  $\leq 11,0$  g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb ( $> 2$  g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos (minimum 0,8 mg/kg) după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg.

Reducerea dozei în timpul tratamentului cu luspatercept sunt furnizate mai jos.

Doza curentă	Reducerea dozei
1,75 mg/kg	1,33 mg/kg
1,33 mg/kg	1 mg/kg
1 mg/kg	0,8 mg/kg

Dacă pacienții manifestă reacții adverse persistente asociate tratamentului, de Gradul 3 sau mai mare, tratamentul trebuie întârziat până la ameliorarea sau revenirea la nivelul inițial a toxicității.

După o întârziere a administrării dozei, pacienții trebuie să reia administrarea la doza anterioară sau la doza redusă, conform ghidului privind reducerea dozei.

#### **Doze omise**

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze Luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

#### **Pacienți care prezintă pierderea răspunsului**

Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea

răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus pentru indicația respectivă care este tratată.

### **Mod de administrare:**

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

## **V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### **Hipertensiune arterială**

Tensiunea arterială trebuie monitorizată înainte de fiecare administrare de luspatercept. În cazul hipertensiunii arteriale persistente sau al exacerbărilor hipertensiunii arteriale preexistente, pacienții trebuie tratați pentru hipertensiune arterială conform indicațiilor clinice curente.

### **Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament raportate la pacienții cărora li s-a administrat luspatercept au fost oboseala, diareea, astenia, greața, amețeala, durerea de spate și cefaleea.

Astenia, oboseala, amețeala și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,0% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost oboseala și cefaleea.

## **VI. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată valoarea hemoglobinei pacienților. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

## **VII. Criterii de intrerupere a tratamentului**

Administrarea Luspatercept trebuie intreruptă dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

## **VIII. Prescriptori**

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

**21. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 308 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM**

**I. Indicație (face obiectul unui contract cost volum):**

Lorlatinib monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), a căror boala a progresat fie după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI, fie după alectinib sau ceritinib (administrare ca prima linie de tratament).

**II. Criterii de includere:**

- Pacienți diagnosticați cu neoplasm bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK). Evaluarea pentru depistarea NSCLC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică utilizată.
- Pacienți diagnosticați în stadii avansate: boala avansată loco-regional (inoperabilă), recidiva loco-regională (inoperabilă), boala metastazată.
- Vârsta > 18 ani
- ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, sunătoare, etc) poate reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib.
- Sarcina, alăptare

**IV. Tratament și mod de administrare****Doze**

Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Pacienții trebuie încurajați să își administreze doza de lorlatinib la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înainte înghițirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă nu este intact.

**Durata tratamentului**

Tratamentul cu lorlatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

**Doze întârziate sau omise**

Dacă se omite o doză de Lorlatinib, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își aduce aminte, cu excepția cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai puțin de 4 ore înainte de următoarea doză, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienții nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.

**Modificări ale dozei**

Poate fi necesară întreruperea administrării sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Nivelurile de reducere a dozei de lorlatinib sunt rezumate mai jos:

- Prima reducere a dozei: 75 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi
- A doua reducere a dozei: 50 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi

Administrarea lorlatinib trebuie oprită definitiv în cazul în care pacientul nu poate tolera doza de 50 mg administrată pe cale orală, o dată pe zi.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

În afara de monitorizarea de rutină necesară în cursul unui tratament specific pentru o afecțiune oncologică în stadiu avansat (*hematologie, biochimie de rutină, evaluare imagistică*, etc), sunt câteva investigații, care trebuie efectuate specific pentru monitorizarea tratamentului cu lorlatinib, datorită riscului de apariție a unor efecte secundare specifice:

- Profilul lipidic
- Amilaza / lipaza
- Glicemia
- EKG
- Ecografia cordului cu evaluarea FEVS
- Monitorizarea constantă a tensiunii arteriale

Recomandarea este ca acestea să fie efectuate la intervale cât mai mici, apreciate ca fiind *optime de către medicul curant* (de exemplu: monitorizarea TA – la fiecare vizită medicală dar și acasă, analizele de sânge – lunar, EKG – la 1-3 luni, ecografia cordului la 3-6 luni, etc).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament este necesară evaluarea imagistică performantă (de obicei prin ex CT), efectuată la intervale de 2-4 luni.

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

- Progresia bolii fără beneficiu clinic evident
- Deteriorare simptomatică
- Toxicitate inacceptabilă
- Dorința pacientului

**VII. Prescriptori:** medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

**22. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 309 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 310 cod (L01XX63): DCI GLASDEGIB cu următorul cuprins:**

#### **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 310 cod (L01XX63): DCI GLASDEGIB**

##### **I. Indicații:**

Glasdegib este indicat în asociere cu citarabină în doză mică, pentru tratamentul leucemiei acute mieloide nou diagnosticate sau secundară la pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.

##### **II. Criterii de includere în tratament:**

- Pacienți adulți cu leucemie acută mieloidă nou diagnosticată care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.
- Pacienți adulți cu leucemie acută mieloidă secundară care nu sunt eligibili pentru chimioterapia de inducție standard.

##### **III. Criterii de excludere din tratament:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții menționați în Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

##### **IV. Tratament:**

- Glasdegib trebuie prescris numai de către sau sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

- Glasdegib se administrează pe cale orală. Acesta poate fi luat împreună cu sau fără alimente.
- Pacienții trebuie să fie încurajați să își ia doza la aproximativ aceeași oră în fiecare zi.
- Tratamentul cu Glasdegib trebuie continuat atât timp cât pacientul înregistrează beneficiu clinic.

**Doze:**

Doza recomandată este de 100 mg Glasdegib o dată pe zi în asociere cu citarabină în doză mică.

**Modificări ale dozei**

Pot fi necesare modificări ale dozei în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza de Glasdegib trebuie redusă la 50 mg, administrată pe cale orală o dată pe zi.

Modificarea și controlul dozei de Glasdegib pentru reacțiile adverse specific se fac conform tabelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP)

Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale pe baza vârstei pacientului, rasei, sexului sau greutateii corporale.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

Înainte de inițierea tratamentului cu Glasdegib și cel puțin o dată pe săptămână în timpul primei luni trebuie evaluate hemoleucograma completă, electroliții, funcția renală și funcția hepatică.

Electroliții și funcția renală trebuie monitorizate o dată pe lună, pe toată durata tratamentului.

Valorile creatinkinazei serice trebuie măsurate înainte de începerea tratamentului cu Glasdegib și ori de câte ori este indicat din punct de vedere clinic ulterior.

Electrocardiogramele trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului cu Glasdegib, la aproximativ o săptămână de la inițiere, și apoi o dată pe lună pentru următoarele două luni, pentru a evalua prelungirea intervalului QT corectat cu frecvența cardiacă. ECG-ul trebuie repetat dacă prezintă modificări. Anumiți pacienți pot necesita o monitorizare a ECG-ului mai frecventă. Modificările trebuie abordate terapeutic prompt.

**VI. Atenționări:**Toxicitate embrio-fetală

Glasdegib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și la femeii aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Trebuie verificată starea de graviditate a pacientelor aflate la vârsta fertilă înainte de inițierea tratamentului cu Glasdegib. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Glasdegib și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză.

Bărbați

Glasdegib poate fi prezent în spermă. Pacienții cu parteneri trebuie sfătuiți în legătură cu potențialele

riscuri ale expunerii prin spermă și trebuie să utilizeze întotdeauna măsuri contraceptive eficiente, inclusiv un prezervativ (cu spermicid), chiar și după vasectomie, pentru a evita expunerea unei partenere gravide sau a unei partenere aflate la vârsta fertilă în timpul tratamentului cu GLASDEGIB și timp de cel puțin 30 de zile după ultima doză.

**VII. Prescriptori:**

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

**23. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 310 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 311 cod (L01XY02): DCI COMBINAȚII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM) cu următorul cuprins:**



## **”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 311 cod (L01XY02): DCI COMBINAȚII (PERTUZUMABUM + TRASTUZUMABUM)**

### **I. Indicație**

**A. Cancer mamar incipient (CMI)** – Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu chimioterapie pentru:

- Tratamentul neoadjuvant - la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, avansat local, inflamator sau în stadiu incipient cu risc crescut de recurență;
- Tratamentul adjuvant - la pacienții adulți cu cancer mamar HER 2 pozitiv, în stadiu incipient, cu risc crescut de recurență.

**B. Cancer mamar metastazat (CMM)** – Pertuzumab/Trastuzumab este indicat pentru utilizare în asociere cu docetaxel la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv metastazat sau recurent local inoperabil, care nu au urmat anterior tratament anti-HER2 sau chimioterapie pentru boala lor metastatică.

### **II. Criterii de includere**

- pacienți cu vârsta adultă (vârsta peste 18 ani);
- status de performanță ECOG 0-2;
- pacienți cu scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH);
- FEVS  $\geq$  50% (pentru pacienții cu FEVS mai mic de 50%, medicul curant va aprecia dacă beneficiile terapeutice depășesc riscurile asociate cu aceasta condiție, în special la cei cu boala metastatică).
- Una dintre următoarele situații (stadii evolutive de boala):
  - stadiu incipient (în situație neoadjuvantă sau adjuvantă) la pacienții adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, cu risc înalt de recurență\*;
  - stadiu avansat local sau inflamator (în situație neoadjuvantă\*\*);
  - stadiu avansat (metastatic sau recurent local inoperabil) pentru care nu a fost efectuat tratament anterior, chimioterapie sau țintit anti-HER2.

\* În cazul tratamentului adjuvant, pacienții cu cancer mamar incipient HER2-pozitiv aflați la risc înalt de recurență sunt definiți cei cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu boală cu statusul receptorilor hormonalni negativi. În cazul tratamentului neoadjuvant, în cancerul mamar în stadiu incipient, evaluarea riscului trebuie să țină cont de dimensiunile tumorale, de grad, de statusul receptorilor hormonalni și /sau de afectarea ganglionară.

\*\* În cazul tratamentului neoadjuvant, cancerul mamar avansat local sau inflamator este considerat cu risc înalt, indiferent de statusul receptorilor hormonalni.

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

- Sarcină/alăptare;
- Hipersensibilitate la substanțele active (pertuzumab și trastuzumab) sau la oricare dintre excipienți.
- Tratamentul cu pertuzumab / trastuzumab trebuie întrerupt, **pentru cel puțin 3 săptămâni**, în oricare dintre următoarele situații:
  - semne și simptome sugestive de insuficiență cardiacă congestivă (administrarea de pertuzumab / trastuzumab trebuie întreruptă dacă este confirmată insuficiență cardiacă simptomatică)
  - scăderea fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS) sub 40 %
  - FEVS cuprinsă între 40% și 45% asociată cu o scădere de  $\geq$  10% sub valorile anterioare tratamentului.
  - În cazul în care, după evaluări repetate în aproximativ 3 săptămâni, valoarea FEVS nu se îmbunătățește sau continuă să scadă, trebuie luată în considerare întreruperea definitivă a tratamentului cu pertuzumab / trastuzumab, cu excepția cazului în care

beneficiile pentru fiecare pacient în parte sunt considerate mai importante decât riscurile (*fiecare caz va fi apreciat de către medicul curant care va explica pacientului riscurile și beneficiile continuării tratamentului*).

- Pertuzumab / Trastuzumab trebuie întrerupt dacă pacientul prezintă o reacție adversă de grad 4 NCI- CTC la administrare: anafilaxie, bronhospasm sau sindrom de detresă respiratorie acută.
- Dacă se întrerupe tratamentul cu taxani, tratamentul cu Pertuzumab / Trastuzumab poate continua până la apariția progresiei bolii sau până la toxicitate inacceptabilă

#### IV. Durata tratamentului

- În cazul tratamentului neoadjuvant, pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru 3 până la 6 cicluri terapeutice, în asociere cu chimioterapie, în cadrul schemei complete de tratament și cu posibilitatea de continuare ulterior intervenției chirurgicale până la finalizarea celor 18 cicluri de tratament (ca terapie adjuvantă).
- În cazul tratamentului adjuvant \*\*\*, pertuzumab/trastuzumab trebuie administrat pentru o perioadă totală de un an (până la 18 cicluri sau până la recurența bolii sau toxicitate inacceptabilă, indiferent care apare prima), ca parte a unei scheme complete de tratament pentru cancerul mamar incipient și indiferent de momentul intervenției chirurgicale. Tratamentul trebuie să includă chimioterapie standard cu antracicline și/sau pe bază de taxani. Tratamentul cu pertuzumab/trastuzumab trebuie să înceapă în prima zi din primul ciclu de administrare de taxani și trebuie să continue chiar dacă se întrerupe chimioterapia.

\*\*\* Inițierea terapiei adjuvante în cazul cancerului mamar incipient, respectiv 18 cicluri sau continuarea ciclurilor rămase după terapia neoadjuvantă cu pertuzumab/trastuzumab și chimioterapie și intervenția chirurgicală, în cazul cancerului mamar avansat local, inflamator sau incipient cu risc înalt de recurență.

- În cazul tratamentului pentru stadiul avansat, tratamentul continuă până la progresie sau apariția unor efecte secundare care depășesc beneficiul terapeutic.

#### V. Schema terapeutică (indiferent de indicație):

Doza inițială, de încărcare, recomandată pentru pertuzumab/trastuzumab este de **1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab**, administrată printr-o injecție subcutanată, cu o durată aproximativă de 8 minute, urmată apoi, la fiecare 3 săptămâni, de o doză de întreținere de **600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab** administrată pe o durată de aproximativ 5 minute.

În cazul pacienților cărora li se administrează un taxan, Pertuzumab/Trastuzumab trebuie administrat anterior taxanului.

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

**24. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 311 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 312 cod (L03AB15): DCI ROPEGINTERFERON ALFA-2B cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 312 cod (L03AB15): DCI ROPEGINTERFERON ALFA-2B**

#### I. Indicație

Ropoginterferon alfa-2b este indicat pentru tratamentul în monoterapie al policitemiei vera fără splenomegalie simptomatică, la adulți.

## II. Criterii de includere

Pacienți adulți cu policitemia vera fără splenomegalie simptomatică nou diagnosticată sau tratați anterior indiferent de tratament.

## III. Criterii de excludere

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
2. Boală tiroidiană pre-existentă, necontrolată prin tratament convențional
3. Tulburări severe de ordin psihiatric, în prezent sau în antecedente, în special depresie severă, ideeație suicidală sau tentativă de suicid
4. Boală cardiovasculară pre-existentă severă (adică hipertensiune arterială necontrolată terapeutic, insuficiență cardiacă congestivă (clasă NYHA  $\geq 2$ ), aritmie cardiacă severă, stenoză arterială coronariană semnificativă, angină pectorală instabilă) sau accident vascular cerebral ori infarct miocardic recent
5. Boală autoimună, în prezent sau în antecedente
6. Pacienți cu imunosupresie cărora li s-a efectuat transplant
7. Administrare concomitentă cu telbivudină
8. Ciroză hepatică decompensată (Child-Pugh B sau C)
9. Boală renală în stadiu terminal (RFG  $< 15$  ml/min)

## IV. Tratament

Inițierea tratamentului trebuie să se facă sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a bolii.

### Doze

#### *Faza de stabilire treptată a dozei*

Stabilirea dozei se face pentru fiecare pacient în parte, doză inițială recomandată fiind de 100 micrograme (sau 50 micrograme la pacienții care urmează și un alt tratament citoreductor). Doza trebuie crescută treptat, cu câte 50 micrograme la interval de două săptămâni (în paralel, doza celui alt tratament citoreductor trebuie să fie redusă treptat, după caz) până când se obține stabilizarea parametrilor hematologici (hematocrit  $< 45\%$ , trombocite  $< 400 \times 10^9/l$  și leucocite  $< 10 \times 10^9/l$ ). Doza unică maximă recomandată este de 500 micrograme, administrată la interval de două săptămâni. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgență, pentru a normaliza hipervâscozitatea sanguină.

#### *Faza de întreținere*

Doza la care s-a obținut stabilizarea parametrilor hematologici trebuie să fie menținută, intervalul dintre administrări fiind de două săptămâni, timp de cel puțin 1,5 ani. După aceea, doza poate fi ajustată și/sau intervalul de administrare poate fi prelungit până la patru săptămâni, după cum este adecvat pentru pacient.

Dacă apar reacții adverse în cursul tratamentului, doza administrată trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt temporar până când reacțiile adverse se atenuează; în plus, reluarea tratamentului trebuie să se facă la o doză mai mică decât doza care a cauzat reacțiile adverse.

Dacă se observă o creștere a parametrilor hematologici (hematocrit, trombocite, leucocite), doza și/sau intervalul dintre administrarea dozelor trebuie ajustate în mod individual.

## V. Monitorizarea tratamentului

### Faza de stabilire treptată a dozei

Schema terapeutică recomandată pentru faza de stabilire treptată a dozelor de ropeginterferon alfa-2b presupune un timp prelungit de atingere a dozei individuale optime, comparativ cu terapia cu hidroxycarbamida. Într-un studiu clinic pentru indicația policitemia vera, sfârșitul duratei medii de stabilire treptată individuală pentru doza de ropeginterferon alfa-2b a fost atins după aproximativ 3,7 luni, iar pentru hidroxycarbamidă după aproximativ 2,6 luni de tratament.

În faza de stabilire treptată a dozelor, s-ar putea ca eficacitatea reducerii riscului cardiovascular și tromboembolic pe care îl impune afecțiunea subiacentă să nu poată fi pe deplin stabilită. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape, în special în cursul fazei de stabilire treptată a dozelor; trebuie determinat cu regularitate numărul de celule sanguine, inclusiv determinarea hematocritului, numărului de leucocite și trombocite, și după ce doza optimă individuală a fost stabilită. Poate fi necesară flebotomia ca tratament de urgență, pentru a corecta hipervâscozitatea sângelui.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată

#### **VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

- intoleranța la tratament
- reacții adverse care necesită întreruperea tratamentului

#### **VII. Prescriptori**

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

**25. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 312 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 313 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (XGEVA) cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 313 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (XGEVA)**

#### **1. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):**

Denosumab (Xgeva) este indicat pentru prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (*fractură pe os patologic, necesitatea radioterapiei la nivel osos, compresie a nervului periferic la nivelul coloanei vertebrale sau intervenție chirurgicală la nivel osos*) la adulți cu afecțiuni neoplazice maligne, în stadiu avansat, cu interesare osoasă (prezența determinărilor secundare osoase).

#### **2. Criterii de includere:**

- Vârsta **peste 18 ani**;
- **ECOG 0-2**, însă medicamentul poate fi prescris în situații particulare, pentru *pacienți cu ECOG 3-4*, la care beneficiul tratării uneia dintre indicațiile mai sus menționate, depășește eventualele riscuri.
- **diagnostic de metastaze (determinări secundare) osoase** secundare tumorilor maligne solide sau hematopatiilor maligne (ex: mielom multiplu).

#### **3. Criterii de excludere/întrerupere:**

- Hipocalcemie netratată, **severă**
- Leziuni de **chirurgie dentară / orală nevindecate** sau alte leziuni inflamatorii severe la acest nivel (va fi apreciat de către medicul curant raportul beneficii / riscuri – este *mai mult o atenționare decât un criteriu de excludere*).
- **Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă** sau la oricare din **excipienți** - afecțiuni ereditare rare (dar cunoscute la un anumit pacient) de intoleranță la fructoză.
- **Sarcină sau alăptare**

- Pacienții la care se suspicionează o **fractură femurală atipică** trebuie luată în considerare **întreruperea tratamentului cu denosumab** și obligatoriu va urma o **evaluare multidisciplinara**, medic curant oncolog împreună cu, cel puțin, medici specialiști ortopedie și radioterapie.

#### 4. Durata tratamentului:

**Indefinit**, atâta timp cât raportul beneficiu / risc este favorabil.

Progresia bolii de baza (a cancerului solid sau hematologic) nu trebuie să reprezinte un motiv de întrerupere a tratamentului cu denosumab.

Eficacitatea denosumab a fost demonstrată și la pacienții care au prezentat evenimente asociate sistemului osos, pentru prevenirea evenimentelor subsecvente.

#### 5. Modalitate de administrare:

Doza recomandată este de **120 mg** administrată sub forma unei **injecții subcutanate unice**, o dată **la fiecare 4 săptămâni** la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului. **Suplimentarea cu** cel puțin **500 mg calciu** și **400 UI vitamină D** zilnic este necesară la toți pacienții, cu excepția cazului în care este prezentă hipercalcemia.

#### 6. Monitorizare:

- **Imagistic:** prin examen CT/RMN sau scintigrafie (are dezavantajul de a nu se putea repeta de foarte multe ori)
- **Biologic:** cel puțin **hemoleucograma, calcemia, fosfataza alcalina, creatinina** – se recomandă a fi efectuate lunar, înainte de fiecare nouă administrare a denosumab. Orice altă analiză va fi efectuată în funcție de aprecierea și la recomandarea medicului curant.
- **Evaluare stomatologică:** **inițial**, înainte de inițierea tratamentului cu denosumab, apoi ulterior, periodic – la recomandarea medicului curant (**la 3 – 6 sau 12 luni, în funcție de particularitățile pacientului respectiv și evoluția afecțiunii oncologice**)

Inițierea tratamentului/unei cure noi de tratament **trebuie întârziată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi sau ale cavității bucale nevindecate.**

În evaluarea riscului pentru dezvoltarea **Osteo-necrozei de mandibula (ONM) sau maxilar** trebuie luați în considerare următorii **factori de risc:**

- prezenta cancerului,
- comorbidități (de exemplu anemie, coagulopatii, infecții),
- fumatul,
- tratamente sistemice concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitorii angiogenezei
- radioterapie la nivelul capului și gâtului,
- igienă orală precară,
- boală periodontală,
- proteză mobilă ajustată incorect,
- afecțiuni dentare preexistente,
- proceduri dentare invazive (cum ar fi extracțiile dentare).

Posibilitatea apariției **osteonecrozei canalului auditiv extern** trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice la nivelul urechii.

**7. Prescriptori:** Inițierea tratamentului și continuarea acestuia vor fi efectuate de către medicii din specialitatea oncologie medicală sau hematologie.”

**26. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 313 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 314 cod (N07XX11): DCI PITOLISANTUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 314 cod (N07XX11): DCI PITOLISANTUM**

Protocol terapeutic Pitolisant (Wakix), tablete pentru uz oral

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

La adulți, pentru tratamentul narcolepsiei cu sau fara cataplexie

**II Criterii de includere in tratament**

Pitolisant acționează ca antagonist al receptorilor histaminici H3 și este indicat în tratamentul somnolenței diurne excesive la pacienții adulți diagnosticați cu narcolepsie cu sau fără cataplexie

**III. Tratament. Doze si mod de administrare**

Medicamentul se administrează o singura data pe zi, dimineață la trezire

Tratamentul trebuie administrat în cea mai mică doză eficientă, în funcție de răspunsul individual și de tolerabilitatea pacientului, conform unei scheme de creștere/descrescere a dozei, fără a depăși doza de 36 mg/zi:

- Saptamana 1: se va iniția tratamentul cu doza de 9 mg o data pe zi
- Saptamana 2: se poate crește doza la 18 mg o data pe zi sau reduce la 4,5 mg/zi
- Saptamana 3: se poate crește la doza maxima recomandata de 36 mg o data pe zi

Doza poate fi redusă (până la 4,5 mg pe zi) sau crescută (până la 36 mg pe zi) în orice moment în funcție de evaluarea de către medic și răspunsul pacientului.

Particularitati de dozare:

Insuficienta hepatica moderată: doza inițială va fi 9 mg o data /zi și se va titra pana la maxim 18 mg o data pe zi după 14 zile.

Insuficienta renala moderată și severa: doza inițială de 9 mg o data /zi se va titra pana la 18 mg o data pe zi după 7 zile. În stadiul avansat al insuficienței renale nu este indicată administrarea Pitolisant.

Metabolizare deficitara pe calea CYP2D6: doza maxima recomandata este de 18 mg o data pe zi.

**IV.Contraindicatii**

Insuficienta hepatica și renală severa

**V. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare**

Precautii: creșterea intervalului QT, va fi evitata asocierea cu medicamente care la rândul lor cresc intervalul QT, precum și la pacienții aflați la risc pentru creșterea intervalului QT.

Intervalul QT va fi monitorizat atunci când medicamentul este administrat la pacientii cu insuficienta hepatica și renala.

Interactiuni medicamentoase:

Inhibitori puternici ai CYP2D6: paroxetine, bupropion, fluoxetina. Aceste medicamente cresc expunerea la pitolisant. Se poate decide înjumătățirea dozei zilnice.

Inductori puternici CYP2D6: rifampicina, carbamazepina, fenitoin. Aceste medicamente scad expunerea la pitolisant. Se poate lua decizia dublării dozei de pitolisant.

Antagonistii receptorilor H1 cu acțiune centrală vor fi evitați în combinație cu pitolisant. Din această categorie fac parte: feniramina, clomipramina, imipramina, prometazina, mirtazapina. Alte interacțiuni au mai fost înregistrate cu : contraceptivele orale, midazolam și ciclosporina cărora le reduce eficacitatea în tratamentul combinat.

#### Sarcina și alăptarea

Nu sunt suficiente date în registrele de sarcina privind uzul uman de Pitolisan la femeile gravide sau pe timpul alăptării. Cazurile înregistrate deja în registrele de sarcina nu au arătat un risc major asociat cu acest tratament privind malformații fetale, avort spontan sau complicații ale sarcinii. În studiile animale la șoarece și iepure administrarea medicamentului a produs teratogeneza și întârziere în dezvoltare.

#### Utilizarea pitolisant la populația vârstnică

Nu s-au observat diferențe majore privind tolerabilitate și eficacitatea medicamentului pitolisant dar se poate menționa o sensibilitate mai mare la reacții adverse a pacienților cu funcție hepato-renala liminară.

### **VI. Reacții adverse**

Reacții adverse: cele mai comune care depășesc de 2 ori incidența reacțiilor adverse din grupul tratat cu placebo în studiile clinice sunt insomnie, greață și anxietate. Pe langa acestea în studiile clinice au mai fost raportate cefalee, Infecții de cai aeriene superioare, dureri musculo-scheletice, tahicardie, halucinații (vizuale și hipnagogice), scăderea apetitului, cataplexie, xerostomie, reacții cutanate (prurit, rash, eczema).

### **VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

Tratamentul va fi întrerupt doar cu acordul medicului care l-a inițiat. Printre criteriile de întrerupere se numără lipsa eficacității tratamentului sau apariția unor efecte adverse ce nu pot fi tolerate de pacient.

### **VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul tulburărilor de somn. Deoarece datele privind eficacitatea pe termen lung sunt limitate, eficacitatea continuă a tratamentului trebuie evaluată în mod regulat de către medic.”

**27. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 314 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM**

#### **1. INDICAȚII TERAPEUTICE**

IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 150 mg comprimate, pentru tratamentul fibrozei chistice (FC) la pacienți cu vârsta de 12 ani și peste, care sunt homozigoți pentru mutația F508del a genei regulatorului de conductanță transmembranară al fibrozei chistice (CFTR) sau care sunt heterozigoți pentru mutația F508del a genei CFTR

## 2. CRITERII DE INCLUDERE

- Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutațiile mai sus menționate
- Vârsta peste 12 ani
- Test genetic care să confirme prezența mutațiilor menționate anterior
- Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

## 3. CRITERII DE EXCLUDERE

- Vârsta sub 12 ani
- Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă una din mutațiile menționate anterior
- Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
- Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză .

## 4. CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI

- *Pacient necompliant la evaluările periodice*
- *Renunțarea la tratament din partea pacientului*
- *Întreruperea din cauza reacțiilor adverse*
- *Absența eficienței*

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

- Scăderea valorii obținute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puțin 20 % din valoarea inițială sau
  - creșterea FEV<sub>1</sub> cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni
  - Reducerea cu 20% a exacerbarilor pulmonare
  - Îmbunătățirea BMI
- *Creșteri semnificative ale transaminazelor* (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). În aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul între beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

## 5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE

### Forma de prezentare

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

IVA/TEZ/ELX se poate iniția doar de către medicii care își desfășoară activitatea în centre destinate evaluării și tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu mutațiile descrise anterior. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă



de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutațiilor indicate în criteriile de includere.

Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor

Varsta	Doza de dimineata	Doza de seara
≥12 ani	Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg

### **Administrare:**

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice. Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare.

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide

### **Doză omisă**

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

- doza de dimineață omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.
- doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

Doza de dimineață și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.

**IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii .**

**Contraindicații:** IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

### **Atenționări și precauții speciale:**

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 .

Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A				
<b>Inhibitori moderați ai CYP3A</b>				
	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4*
Doza de dimineață	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Un comprimat de IVA
Doza de seară ^	Nici o doză			
* Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA în zile alternative. ^ Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată.				
<b>Inhibitori puternici ai CYP3A</b>				

	Ziua 1	Ziua2	Ziua3	Ziua 4#
Doza de dimineată	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX	Nici o doză	Nici o doză	Două comprimate de IVA/TEZ/ELX
Doza de seară <sup>^</sup>	Nici o doză			
# Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile. <sup>^</sup> Doza de seară de un comprimat de IVA nu trebuie administrată.				

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici

#### Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

	Ușoară (Child-Pugh clasa A)	Moderată (Child-Pugh clasa B)*	Severă (Child-Pugh clasa C)
Dimineța	Nicio ajustare a dozei (două comprimate de IVA/TEZ/ELX)	Nu se recomandă administrarea* Dacă este utilizat: alternați în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA/TEZ/ELX	Nu trebuie utilizat
Seara	Nicio ajustare a dozei (un comprimat de IVA)	Niciun comprimat de IVA	Nu trebuie utilizat
* La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.			

#### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Pacienți după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată.

Tabel 4. Interacțiuni medicamentoase

Medicament	Efect asupra IVA/TEZ/ELX	Recomandare
Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Reduc semnificativ nivelul plasmatic	Nu se asociază
Ketoconazol, Itraconazol,	Cresc nivelul plasmatic	<b>Inhibitori puternici ai CYP3A- vezi recomandări</b>

Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Claritromicină		<b>tabel 2</b>
Fluconazol,eritromicină	Creste nivelul plasmatic	<b>Inhibitori moderați ai CYP3A-vezi recomandări tabel 2</b>
Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	crește nivelul plasmatic al acestor medicamente	Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente
Warfarină și derivați	crește nivelul plasmatic al acestora	Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei
Contraceptive orale	Fără efect	Fără modificarea dozelor

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

Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. In ceea ce privește alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. obținute din sarcini).

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

Tabelul 5. Reacții adverse

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacții adverse</b>	<b>Frecvență</b>
<b>Infecții și infestări</b>	Infecție a tractului respirator superior*, rinofaringită	foarte frecvente
	Rinită*, gripă*	frecvente
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipoglicemie*	frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee*, amețea*	foarte frecvente
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară	frecvente
	Congestie auriculară	mai puțin frecvente
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	Durere orofaringiană, congestie nazală*	foarte frecvente
	Rinoree*, congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală*	frecvente
	Respirație șuierătoare*	mai puțin frecvente
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Diaree*, durere abdominală*	foarte frecvente
	Greață, durere abdominală în cadranul superior*, flatulență*	frecvente
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	Creșteri ale valorilor transaminazelor	foarte frecvente
	Alanin aminotransferază crescută*, aspartat aminotransferază crescută*	frecvente
	Leziune hepatică <sup>‡</sup>	cu frecvență necunoscută
	Creșteri ale bilirubinei totale <sup>‡</sup>	cu frecvență necunoscută
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupție cutanată tranzitorie*	foarte frecvente
	Acnee*, prurit*	frecvente
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>	Formațiune mamară	frecvente
	Inflamația sânelui, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară	mai puțin frecvente
<b>Investigații diagnostice</b>	Prezența de bacterii în spută	foarte frecvente
	Creatinfosfokinază sanguină crescută*	frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
	Tensiune arterială crescută*	mai puțin frecvente
<p>*Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.  ‡Raportare de leziune hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistentă. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.</p>		

## 6. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM

La **includerea în Programul de tratament cu IVA/TEZ/ELX** se va completa Fișa de evaluare clinică inițială (**anexa 1**) la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului ( **test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală**).

**Monitorizarea pacientului pe parcursul tratamentului cu IVA/TEZ/ELX:**

- **Inițierea tratamentului (anexa 1)**
- **Luna a 1/3/6/9/ a de la inițierea tratamentului ( anexa 2) ,** datele fiind completate conform planului de monitorizare
- **Luna a 12 -1 și ulterior anual ( anexa 3)**
- Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului și al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea IVA/TEZ/ELX, precum și prezența efectelor adverse, se vor efectua la fiecare vizită de monitorizare.

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

Anexa 1 va fi transmisă de Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză la CNAS în vederea luării în evidență a pacienților, iar Anexa 3 la fiecare 12 luni de la inițierea tratamentului.

Anexa 2 va fi transmisă de Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză la CNAS în situația deciziei de întrerupere definitivă a tratamentului

## 7. PRESCRIPTORI

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de maxim 30/31 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte din unul din Centrele Regionale de fibroză chistică unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.

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

**DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI** trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorele legal) al copilului sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4 a prezentului protocol);
3. **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:  
DA                      NU
4. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală dintr-un Centru de Fibroză Chistică care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză și indicația de tratament.
5. **Buletin de testare genetică** care să ateste mutațiile specificate în indicațiile terapeutice ale preparatului
6. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

**Anexa 1**  
**Centrul de Fibroză chistică /mucoviscidoză**

.....  
**Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu IVA/TEZ/ELX a  
pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză**

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Diagnostic genetic- mutații	
Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații), declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare în ultimii 2 ani	
Date clinice Greutate, Lungime, IMC, TA, examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	obligatorii la inițierea tratamentului
Testul sudorii valoare/tip aparat	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
hemogramă	
CK	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică	
Spirometrie /data	
FVC	
FEV1	
Examen oftalmologic *	

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

SE RECOMANDĂ:

**IVA/TEZ/ELX ( KAFTRIO)**

Doza:.....

Perioada.....

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

## Anexa 2

**Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX  
Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză**

.....

Tip evaluare

[ ] 1 luni; [ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni;

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare – număr,interval între 2 evenimente,număr spitalizări	
Date clinice Greutate, Lungime, IMC,TA,examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii * (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică#	
Spirometrie <sup>a</sup>	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale **	
Examen oftalmologic ***	
Evenimente adverse, efecte secundare , întrerupere tratament – motiv, perioadă	

<sup>a</sup>Daca FEV1 < 40 % - test mers 6 minute la 6 luni și la 12 luni

\* anual

\*\*la 12 luni de la inițiere și ulterior anual

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

# la 3 luni la pacientul care are afectare hepatică , la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual

## SE RECOMANDĂ:

Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX** + Ivacaftor

doza: .....

perioada.....

Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**

Medic centru de expertiză :

Semnătură, parafă:



## Anexa 3

## Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu

IVA/TEZ/ELX

Centrul de Fibroză chistică/mucoviscidoză

Tip evaluare

[ ]12 luni de la inițiere/ [ ] anual

Anul inițierii tratamentului cu IVA/TEZ/ELX

Nume	
Prenume	
Data nașterii ZZ/LL/AAAA	
Data evaluării ZZ/LL/AAAA	
Adresa	
Asigurat la CAS	
Telefon, email	
Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal	
Diagnostic complet	
Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare	
Date clinice Greutate, Lungime, TA,examen clinic general - elemente patologice	
Date paraclinice	
Testul sudorii (valoare/tip aparat)	
TGO	
TGP	
Bilirubină	
Uree serică	
Creatinină serică	
Examen spută	
Ecografie hepatică	
Spirometrie	
Data efectuării	
FVC	
FEV1	
Elastaza în materii fecale	
Examen oftalmologic	
Evenimente adverse, efecte secundare , întrerupere tratament – motiv, perioadă	

SE RECOMANDĂ:

 Continuarea tratamentului cu IVA/TEZ/ELX,

doza: .....

perioada.....

 Întreruperea tratamentului cu IVA/TEZ/ELX

Medic centru de expertiză :

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

## Anexa 4

**FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ  
ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVA/TEZ/ELX**

Subsemnatul(a) ....., cu CI/BI ..... pacient /părinte/tutore legal al copilului .....cu CNP ..... diagnosticat cu fibroză chistică și genotip DF508 homozigot sau heterozigot cu o mutație cu funcție minimă am fost informat de către ..... privind tratamentul medical al bolii cu **IVA/TEZ/ELX**.

Kaftrio este un medicament care conține substanțele active ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de comprimate.

Kaftrio se utilizează în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de peste 12 ani și adulți care au una din mutațiile descrise anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR. Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, amețelă, durere orofaringiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, prezența de bacterii în spută

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor, hipoglicemie, durere abdominală în etajul superior, flatulență, acnee, prurit, creatinfosfokinază sanguină crescută.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului, wheezing, creștere tensiune arterială.

Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 12 ani, dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.

Kaftrio poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.

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

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

Medicament	Indicație	Da
Rifampicina	Tratamentul tuberculozei	
Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina	inducerea somnului, prevenirea convulsiilor	
Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol	Tratamentul infecțiilor fungice	

Voriconazol,		
Claritromicină Eritromicină	Tratamentul infecțiilor bacteriene	
Digoxină	Tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace	
Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus	Tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti tumorale	
Corticoizi doze mari	Tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate,	
Warfarină și derivați	Profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac	

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

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (după un plan de monitorizare).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6,9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual în Centru de Fibroză chistică și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant sau a medicului coordonator din Centrul de fibroză chistică.

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

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

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

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

Dupa initierea tratamentului in Centrul de Fibroza chistica, in termen de maxim 14 zile ma oblig sa ma prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmeaza a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie) și la Casa de Asigurări de Sănătate teritorială.

Pacient

Semnătura:

Părinte/ Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant:

Semnătură:

Medic coordonator Centru :

Semnătură:

Data”

**28. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 315 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 316 cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 316 cod (S01LA06): DCI BROLUCIZUMABUM**

**I. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)**

Brolucizumab (BEOVU) este indicat la adulți pentru tratamentul degenerescenței maculare legată de vârstă (DMLV), forma neovasculară (umedă).

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

**II. Criterii de includere**

Pacienți adulți cu afecțiunile retiniene menționate în RCP-ul produsului, respectiv Degenerescența maculară legată de vârstă- forma neovasculară/umedă.

**III. Criterii de excludere/ Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă brolucizumab sau la oricare dintre excipienți

Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată

Inflamație intraoculară activă, severă

**IV. Tratament. Doze și Mod de administrare**

Brolucizumab se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Brolucizumab trebuie administrat de către un medic oftalmolog cu experiență în injectarea intravitreană.

Doza recomandată este de brolucizumab 6 mg (echivalent cu 0,05 ml soluție), administrată ca injecție intravitreană, la interval de 4 săptămâni (lunar) pentru primele 3 doze. Ulterior, medicul poate personaliza intervalele de tratament în funcție de activitatea bolii, evaluată după acuitatea vizuală și/sau parametrii anatomici.

Se recomandă să se efectueze o evaluare a activității bolii la 16 săptămâni (4 luni) de la începerea tratamentului. La pacienții fără semne de boală activă, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 12 săptămâni (3 luni). La pacienții cu semne de activitate a bolii, trebuie avut în vedere tratamentul la intervale de 8 săptămâni (2 luni). Intervalul dintre administrarea a două doze de Brolucizumab în timpul tratamentului de întreținere nu trebuie să fie mai scurt de 8 săptămâni.

Dacă parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea de Brolucizumab trebuie întreruptă.

**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Injecțiile intravitreene s-au asociat cu endoftalmită, inflamație intraoculară, cataractă traumatică, desprindere retiniană, vasculită retiniană și/sau ocluzie vasculară retiniană. Atunci când se administrează Brolucizumab, trebuie întotdeauna să se folosească tehnici adecvate de injectare aseptică.

Creșteri ale presiunii intraoculare. S-au observat creșteri tranzitorii ale presiunii intraoculare la 30 minute de la injectarea intravitreană a inhibitorilor factorului endotelial de creștere vasculară (VEGF), inclusiv brolucizumab.

Siguranța și eficacitatea brolucizumab administrat concomitent în ambii ochi nu au fost studiate.

Deoarece aceasta este o proteină cu acțiune terapeutică, există potențial de imunogenitate asociat cu brolucizumab.

Nu există date disponibile privind administrarea concomitentă a Beovu în asociere cu alte medicamente

anti-VEGF administrate în același ochi.

Au fost raportate efecte sistemice după utilizarea intravitreană, inclusiv hemoragii non-oculare și evenimente tromboembolice arteriale după injectarea intravitreană de inhibitori VEG, inclusiv brolocizumab.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu brolocizumab și timp de minimum o lună de la ultima doză. Brolocizumab nu este recomandat în timpul alăptării.

## VI. Monitorizarea tratamentului

Imediat după injecția intravitreană, pacienții trebuie monitorizați pentru a se depista creșterea tensiunii intraoculare.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne de inflamație intraoculară, inclusiv vasculită retiniană și/sau ocluzie vasculară retiniană, evenimente mediate imun. Pacienții cărora li s-a administrat Brolocizumab, cu antecedente medicale de inflamație intraoculară și/sau ocluzie vasculară retiniană (în 12 luni de dinaintea primei injecții cu brolocizumab), trebuie strict monitorizați deoarece aceștia prezintă un risc crescut de dezvoltare a vasculită retiniană și/sau ocluzie vasculară retiniană.

După injecția intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze imediat orice simptome care sugerează endoftalmita (de exemplu, durere oculară, înroșire oftalmică, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrările de inițiere, dar medicul curant este cel care decide frecvența monitorizărilor în funcție de evoluția pacientului.

Monitorizarea activității bolii, respectiv a eficacității tratamentului poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică maculară sau angiofluorografie)

## VII. Reacții adverse

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (5-7%) au fost acuitate vizuală redusă, cataractă, hemoragie subconjunctivală, și flocoane vitreene.

Reacțiile adverse cele mai grave (<1%) au fost orbire, endoftalmită, ocluzia arterei retiniene, și dezlipire de retină.

## VIII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

În administrarea de tratamente intravitreene cu medicamente anti-VEGF, administrarea dozei trebuie amânată și terapia nu trebuie reluată mai devreme de următorul tratament programat în cazul:

- unei scăderi a acuității vizuale cu corecție (AVCC)  $\geq 30$  litere comparativ cu ultima evaluare a acuității vizuale;
- unei rupturi retiniene;
- unei hemoragii subretiniene care afectează centrul foveei, sau dacă suprafața hemoragiei este  $\geq 50\%$  din suprafața totală a leziunii;
- chirurgiei intraoculare efectuate sau planificate în precedentele sau următoarele 28 zile.

La pacienții care dezvoltă inflamația intraoculară, inclusiv vasculita retiniană și/sau ocluzia vasculară retiniană, tratamentul cu Brolocizumab trebuie întrerupt definitiv și evenimentele trebuie tratate în mod prompt.

Tratamentul trebuie întrerupt temporar la subiecții cu dezlipire regmatogenă de retină sau cu perforații maculare în stadiul 3 sau 4.

Dacă parametrii vizuali și anatomici indică faptul că pacientul nu are beneficii în urma tratamentului continuu, administrarea Brolocizumab trebuie întreruptă definitiv.

## IX. Prescriptori

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.”

**29. La anexa nr. 2, în tabel, poziția 16 se modifică și va avea următorul cuprins:**

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
16	L040M	ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**1, ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, INFLIXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM**1, IXEKIZUMABUM**1, GUSELKUMABUM**1 <sup>Ω</sup> ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts –DMARDs): TOFACITINIB**1

**30. La anexa nr. 2, în tabel, după poziția 24 se introduce o nouă poziție, poziția 25, cu următorul cuprins:**

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
25	R03DX05-UCS	URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ – TERAPIE BIOLOGICĂ

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

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

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

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr și una dintre cele mai invalidante afecțiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar și copii în perioada de dezvoltare având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată și la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluției bolii eficient aprobat în acest moment la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă, pe plan intern și internațional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienți:

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

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

Studiile cost-eficiență au evidențiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puțin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, **cheltuielile directe** dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt **semnificativ mai mici** decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

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

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

### **Criteriile de includere a pacienților cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator**

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald **revizuite în 2018**), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);
- Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic);
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, la sfârșitul studiului, sau pacienții incluși în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii inițiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

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

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
  - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă<sup>(1)</sup>;
  - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.
- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice<sup>(2)</sup>:
  - sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);
  - alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).
- Imobilizare definitivă la pat (EDSS  $\geq$  8);
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acesteia.
- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo-ftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.
- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
- Varsta sub 2 ani

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

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

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

- Trebuie adus la cunoștința femeilor cu potențial gestațional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepția cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depășește riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS și RCP produs.
- Pentru femeile care își planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente și în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.



- **Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuși să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:**
  - se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuție completă privind potențialele implicații ale acestei decizii;
  - tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opțiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepției.

### **Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator**

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

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

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

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

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

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

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

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

### **Întreruperea temporară a tratamentului**

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

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

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.

#### **Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:**

- Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;
- Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;
- Reacții adverse severe.

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

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator;
- Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situații:
  - sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
  - boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.
- Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiții:
  - Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin un puseu sub medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificador de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.
- asocierea altor medicamente simptomatice
- asocierea corticoterapiei de scurtă durată
- administrarea unui medicament imunosupresor

#### **Prescriptori:**

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

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

#### **CLASE DE MEDICAMENTE**

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

**Indicații la inițierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);
- Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

**Doze și mod de administrare:**

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

- La copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de **12 ani** se administrează flacoane de 250 micrograme, astfel: se va începe cu ¼ flacon, primele 3 administrări, apoi ½ flacon, urmatoarele 3 administrări, ¾ flacon urmatoarele 3 administrări, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.

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

**Indicații la inițierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaționale McDonald revizuite în 2018);
- Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă de la vârsta de 12 ani

**Doze și mod de administrare:**

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringă preumplută poate fi realizată prin inițierea tratamentului cu creșteri ale dozei cu ¼ pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

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

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

**Indicații la inițierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisiuni cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
- Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluție progresivă.
- Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, peste 2 ani, conform RCP ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information\\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_ro.pdf)),

**Doze și mod de administrare:**

- 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
- La pacienții cu vârsta între 12 și 18 ani, se se va administra: sapt 1-2 – 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 – 22 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; in continuare – 44 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana.
- La pacientii cu vârsta între 2 și 11 ani (sub 12 ani), se recomanda folosirea formei de prezentare cartuse, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza

administrata, pentru aceasta varsta ajungandu-se pana la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: sapt 1-2 – 8 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 – 11 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; in continuare – 22 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana.

- **Glatiramer acetat**

**Indicații la inițierea terapiei:**

- Formele de scleroză multiplă cu recăderi și remisii cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5;
- Sindromul clinic izolat.
- Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, incepand cu varsta de 12 ani ([https://www.anm.ro/ / RCP/RCP\\_10755\\_24.05.18.pdf](https://www.anm.ro/ / RCP/RCP_10755_24.05.18.pdf))

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

- 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;
- 40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.

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

La copiii cu varsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult ([https://www.touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2017/04/private\\_articles\\_12004\\_pdf\\_Management-of-Children-with-Multiple\\_Sclerosis\\_0.pdf? ga=2.94943775.2079852022.1627675850-1862922813.16276758507; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/](https://www.touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2017/04/private_articles_12004_pdf_Management-of-Children-with-Multiple_Sclerosis_0.pdf? ga=2.94943775.2079852022.1627675850-1862922813.16276758507; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/))

**Observații:**

- Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat și pentru pacienții care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice și medicale.
- Se poate recomanda acest medicament preferențial pentru pacienții la care există semne clinice și imagistice de pierdere axonală și atrofi cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.
- Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu același DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA și FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

- **Peginterferon Beta 1-a**

**Indicații la inițierea terapiei:**

- Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.
- **Peginterferon beta 1a**, – de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacientii pediatrici, incepand cu varsta de 10 ani, daca nu au raspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, dupa o analiza atenta beneficiu-risc. **Administrarea la copii se va face NUMAI in Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrica**

**Doze și mod de administrare**

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

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

- În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.
- La distanță de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.
- La distanță de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.
- Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

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

### **Contraindicații și precauții**

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

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

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta -1a la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța administrării acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică nu este cunoscută. Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

### **Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse**

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

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

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

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

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

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

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

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

- Titrarea dozei la inițierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariție a acestor simptome.
- Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice și antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariția sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

#### **Explorări paraclinice necesare înainte de inițierea tratamentului**

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamație, TSH, test de sarcină (pentru pacienții de sex feminin)
- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

#### **Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienților**

- Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la inițierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcție de particularitățile individuale ale pacientului.
- TSH - periodic
- Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru managementul pacienților cu scleroză multiplă

- **Teriflunomidum**

#### **Indicații la inițierea terapiei:**

- Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5 și la pacienții cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spațiu și timp evidențiate prin IRM cerebral și spinal;
- se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, după o analiza atenta beneficiu-risc

#### **Doză și mod de administrare:**

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

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

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

#### **Observații:**

- Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci

când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;

- Se recomandă precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al natalizumabului.

**Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:**

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

**În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:**

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

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

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

- **Natalizumab**

**Indicații la inițierea terapiei:**

- Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.
- Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidențiate la IRM craniană, sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).
- copii cu Scleroza Multiplă, ca medicație de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au răspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicație (doar atunci când forma de boala este foarte activă de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic și imagistic).

**Doze și mod de administrare:**

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

La copii doza este 3-5 mg/kg (maxim 300 mg/ doza) o dată la 4 luni – în perfuzie iv ([https://www.touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2017/04/private\\_articles\\_12004\\_pdf\\_Management-of-Children-with-](https://www.touchneurology.com/wp-content/uploads/sites/3/2017/04/private_articles_12004_pdf_Management-of-Children-with-)

[Multiple-Sclerosis\\_0.pdf?\\_ga=2.94943775.2079852022.1627675850-1862922813.1627675850; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/)

**Observații:**

- Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la inițierea tratamentului;
- Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de inițierea tratamentului, la 2 ani după inițierea tratamentului, sau ori de câte ori situația clinică și/sau imagistică o impune; la cei cu index inițial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;
- Monitorizarea clinică, biologică și imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:
  - o leucoencefalopatie multifocală progresivă;
  - o infecții, în special cu germeni condiționat patogeni;
  - o insuficiență hepatică;
  - o reacții de hipersensibilitate.

- **Alemtuzumabum**

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

**Indicații la inițierea terapiei:**

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

1. Pacienți, netratați anterior (naivi), cu cel puțin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puțin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puțin un puseu în ultimele 12 luni) și cu cel puțin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creșterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.
2. Pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puțin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală și cel puțin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puțin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

**Doze și mod de administrare:**

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

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

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

- Primul ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 5 zile consecutive (doza totală de 60 mg)
  - Al doilea ciclu de tratament: 12 mg pe zi, în 3 zile consecutive (doză totală de 36 mg), administrat la 12 luni după primul ciclu de tratament.
- Poate fi avută în vedere administrarea unui număr de până la două cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar:



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

### **Observații**

- Pacienții eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicație înainte administrării și tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)
- La pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienții aflați anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă există leucopenie se va aștepta până la normalizarea numărului de leucocite.
- Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariția semnelor precoce ale unei afecțiuni autoimune, inclusiv a purperei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

### **Siguranță:**

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

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

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

- Tratamentul pacienților noi trebuie inițiat numai la adulți cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet și adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) sau la pacienți adulți cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.  
Pacienții aflați în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizați din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcțiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei și instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.
- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia.
- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacții mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.
- Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

- **Ocrelizumabum**

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

**Indicații terapeutice la inițierea terapiei**

1. Tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează\* pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau pacienți adulți tratați anterior cu terapie de modificare a bolii\*\* a căror boală nu este foarte activă.
2. Tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

**Doza recomandată**

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

Premedicația pentru reacțiile asociate perfuziei

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

- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;
- antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

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

**Doza inițială**

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

**Dozele ulterioare**

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

**Observații:**

Înainte de administrarea perfuziei:

- Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe cum sunt reacții asociate perfuziei (RAP) grave, reacții de hipersensibilitate și/sau reacții anafilactice.
- Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluși în studii pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (clasele III și IV New York Heart Association).
- Premedicație: pacienților trebuie să li se administreze premedicație pentru a reduce frecvența și severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

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

- întreruperea imediată și permanentă a perfuziei
- administrarea de tratament simptomatic
- monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea inițială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

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

După administrarea perfuziei:

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

### • **Fingolimodum**

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

**Conditionare:** capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

### **Indicație terapeutică**

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

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

### **Doza recomandată**

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

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

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

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

**Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:**

Înainte de administrarea primei doze

- efectuarea unui EKG inițial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod
- efectuarea unor analize de laborator a funcției hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
- efectuarea unei examinări oftalmologice înainte de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.
- Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze

- monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne și simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului și tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
- efectuarea unui EKG la sfârșitul perioadei de monitorizare de 6 ore.
- 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze
- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvența cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.

**Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:**

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

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

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

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

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

- Prelungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;
- Prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:
  - cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
  - când, după intervalul de 6 ore, au loc:
    - frecvența cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani;
    - nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
    - interval QTc  $\geq$  500 msec.

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

- Monitorizarea hepatică : Trebuie efectuate analize ale funcției hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului și în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 în timpul administrării terapiei și, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.
- În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:
  - mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creșterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie și fosfatază alcalină.
  - de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asocieră cu orice creștere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatică revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.
- În prezența simptomelor clinice care sugerează o disfuncție hepatică:
  - Valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei trebuie verificate prompt și administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

### **Contraindicații**

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

### • **Dimethyl Fumarate**

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

### **Indicație terapeutică**

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

### **Doza recomandată**

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

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

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

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

### **Grupe speciale de pacienți**

#### *Vârstnici*

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

#### *Insuficiență renală și hepatică*

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

### **Contraindicații**

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

- **Cladribină**

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

### **Indicație terapeutică**

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

### Doza recomandată

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

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

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

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

Interval de valori ale greutății	Doza în mg (număr de comprimate de 10 mg) per săptămâna de tratament			
kg	Săptămâna 1 de tratament		Săptămâna 2 de tratament	
	doza	Ambalaje de utilizat	Doza	Ambalaje de utilizat
40 până la <50	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate
50 până la <60	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
60 până la <70	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
70 până la <80	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat
80 până la <90	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate
90 până la <100	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
100 până la <110	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
110 și peste	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat

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

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

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

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

#### *Criterii pentru inițierea și continuarea tratamentului*

Numărul de limfocite trebuie să fie:

- în limite normale înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 1,
- cel puțin 800 celule/mm<sup>3</sup> înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuția dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

### **Grupe speciale de pacienți**

#### *Insuficiență renală*

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

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la acești pacienți.

#### *Insuficiență hepatică*

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

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

#### *Vârstnici*

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

### **Contraindicații**

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

- **Siponimod**



**Indicație terapeutică**

Siponimod este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) – cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creștere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurențelor-, cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

**Doze și mod de administrare**

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 și implicit doza de siponimod necesară pentru tratamentul de întreținere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9\*3\*3 (homozigoti pentru genotipul CYP2C9\*3).

Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de inițiere, cât și în perioada de întreținere.

**Inițierea tratamentului**

Tratamentul trebuie inițiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.

Tratamentul se inițiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 și 1,25 mg siponimod în ziua 5. Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineata, cu sau fără alimente

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9\*3\*3.

**Schema de inițiere a tratamentului cu siponimod**

Pachet/kit de titrare Ziua	Doză siponimod	Număr de comprimate de 0,25 mg
Ziua 1	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 2	0,25 mg	1 comprimat
Ziua 3	0,5 mg	2 comprimate
Ziua 4	0,75 mg	3 comprimate
Ziua 5	1,25 mg	5 comprimate

**Tratamentul de întreținere**

Doza de întreținere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 1 mg pe zi la pacienții cu genotip CYP2C9\*2\*3 sau \*1\*3.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 2 mg pe zi la pacienții cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9\*1\*1, CYP2C9\*1\*2, CYP2C9\*2\*2).

**Doză(e) omisă(e)**

*Doză omisă în timpul perioadei de inițiere a tratamentului*

În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

*Doză(e) omisă(e) după ziua 6*

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în următoarea zi, fără a dubla doza.

Dacă tratamentul de întreținere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

**Grupe speciale de pacienți**

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

**Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate** hemoleucograma completă, funcția hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienților cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienți cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecedente de infarct miocardic sau antecedente de insuficiență cardiacă NYHA clasa I și II).

Pacienții fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentație care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testați pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării.

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de inițierea terapiei și de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienții cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă. Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3-4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod. Se instruește pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienții cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.

Înainte de inițierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcției hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienții dezvoltă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Se vor efectua examinări cutanate înainte de inițierea tratamentului și, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni.

**Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod**, ca măsură de precauție pentru depistarea de semne și simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienții cu următoarele afecțiuni cardiace:

- bradicardia sinusală (frecvență cardiacă <55 bpm),
- antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
- antecedente de infarct miocardic sau
- antecedente de insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasele I și II).

La acești pacienți, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei și la sfârșitul perioadei de observație. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare QTc  $\geq 500$  msec, trebuie început un tratament adecvat și monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte și trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

**Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate:** hemoleucograma, funcția hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienți selectați), cardiologică (pacienți selectați). Se vor monitoriza atent toți pacienții pentru identificarea semnelor și simptomelor infecțiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecții virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) și alte infecții oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite  $< 0,2 \times 10^9/l$  trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat  $< 0,2 \times 10^9/l$  la un pacient caruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de  $0,6 \times 10^9/l$ , moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.

**Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare:** Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauție din

cauza riscului apariției unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab dacă beneficiile tratamentului nu depășesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.

**Contraindicații:**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienți
- Sindrom imunodeficiar.
- Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
- Neoplazii active.
- Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
- Pacienți care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
- Pacienți cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceștia nu au stimulator cardiac.
- Pacienți homozigoți pentru genotipul CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3).
- În timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

**Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:**

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătățire plasmatică și modul de acțiune ale celui alt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariția unei reacții imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacție imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informațiile privind medicamentul, nu se recomandă inițierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

**Oprirea tratamentului**

Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activității intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod și trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienților cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3-4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar și, prin urmare, trebuie procedat cu precauție timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

**Vaccinarea:**

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod și timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod și timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puțin eficiente.

## Anexa Nr. 1

## Alemtuzumab - criteriile de selecție, pregătire, administrare și monitorizare a tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu alemtuzumab		Calendar		
		Inițial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte
<b>Teste de screening recomandate:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale.</li> <li>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.</li> <li>Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului.</li> </ul>	X		
<b>Hemoleucograma completă cu formula leucocitară</b>		X		
<b>Valorile creatininei serice</b>		X		
<b>Teste ale funcției tiroidiene, precum concentrația hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)</b>		X		
<b>Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar</b>		X		
<b>Vaccinări:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se recomandă ca pacienții să fi încheiat imunizarea conform cerințelor locale.</li> <li>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</li> </ul>		X	
<b>Regimul alimentar:</b>	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
<b>Tratamentul prealabil pentru reacții asociate cu administrarea perfuziei</b>	Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu <b>corticosteroizi</b> 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 <b>antihistaminice și/sau antipiretice</b> .	X	X	X		
<b>Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral</b>	Se va administra <b>aciclovir 200 mg</b> (sau echivalent) <b>de două ori pe zi</b> , începând din prima zi de tratament și ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.	X	X	X	X	
<b>Sarcină și contracepție</b>	Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab și ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.	X				
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.	X				
<b>Regimul alimentar</b>	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

**32. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1 ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts –DMARDs): TOFACITINIB\*\*1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1, GUSELKUMABUM\*\*1<sup>Ω</sup> ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE (ts –DMARDs): TOFACITINIB\*\*1**

### **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), remisive biologice (bDMARDs) care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs) și remisive sintetice tintite (ts-DMARDs).

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 asociere. 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:  $NAD68 + NAT66 + PtGA$  (VAS în cm) +  $PtPain$  (VAS în cm) + CRP (mg/dL).

În evaluarea semnificației DAPSA se ține cont de următoarele definiții:

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

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 terapiilor blocante de TNF $\alpha$ . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic tintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat, 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 sau sintetice tintite, 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 $\alpha$  (adalimumabum original și biosimilar, certolizumab, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumabum,**



**ixekizumabum), blocanti de IL-23 (guselkumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib)**

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică sau terapia cu ts-DMARDs 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:
  - pacienți 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 injectări 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 sau ts-DMARDs.**

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. Definiția 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 maximale 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 sau ts-DMARDs****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)  $\geq 5$  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 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 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 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 hepatitice 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 primă soluție terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNF $\alpha$  (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocați de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib) 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;
- **certolizumab:** 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.
- **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.
- **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.
- **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 $\alpha$  utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins ținta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.

- **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injecție subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.
- **Guselkumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandată este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor constatată la examenul clinic, poate fi luată în considerare o doză de 100 mg la fiecare 4 săptămâni. Se poate administra singur sau în asociere cu metotrexat.
- **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD).

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

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs 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 sau cu ts-DMARDs (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 ( $DAPSA_{85}$ ,  $DAPSA_{75}$ ) 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 ( $DAPSA_{50}$ ) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ( $14 < DAPSA \leq 28$ ) sau înaltă ( $DAPSA > 28$ ).

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 ( $DAPSA_{50}$ ) 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 $\alpha$  (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib) în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeași substanță activă care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (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  $\leq 4$  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. Această 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.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, 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.
- 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.
- ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic

- guselkumabum: in cazul utilizarii ca schema de intretinere 100 mg la fiecare 8 saptamani se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 saptamani, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. In cazul utilizarii ca schema de intretinere 100 mg la fiecare 4 saptamani: se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 saptamani, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs 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), 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 aviz oncologic.
8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor 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 acestuia 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, republicata, 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 sau ts-DMARDs 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 sau ts-DMARDs 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 ts-DMARDs.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau ts-DMARDs. 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 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, 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.”

**33. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 17, cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENȚI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1**

## I. Definiția afecțiunii

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afectează scheletul axial (articulațiile sacro-iliace și coloana vertebrală), uneori și articulațiile periferice (oligoartrita asimetrică interesând predominant articulațiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesită, dactilită, manifestări extraarticulare (uveită acută anterioară, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum și un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA în **forma axială** (SpAax) și **forma periferică** (SpAp) se bazează pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

SpAax este o boala inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulații sacro-iliace și coloană), având 2 subtipuri principale:

- spondiloartrita axială nonradiografică (SpAax nr), fără sacroiliită radiografică, și
- spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidențiată radiologic.

## II. Tratamentul spondiloartritei axiale (SA și SpA ax nr)

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

- a) manifestări clinice actuale ale bolii
- b) simptomatologia pacientului și factori de prognostic:
  - activitatea bolii/inflamație;
  - durere;
  - nivel de funcționalitate/dizabilitate;
  - afectarea articulațiilor coxofemorale, anchiloze la nivelul coloanei.
- c) factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă, particularitățile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 6 săptămâni, cu condiția unei toleranțe satisfacatoare.
- sulfasalazina - este indicată doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. 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, cu condiția unei toleranțe bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativă după 4 luni de tratament.
- terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului fizic și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

**Criterii de includere** a pacienților cu SpAax (SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocanți de TNF $\alpha$  (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocanți de IL17 (secukinumab):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabilește de către medicul reumatolog, și se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistica (IRM: cu semne de inflamație activă sau radiografie) la care se asociază, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel puțin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:

- artrita
- entesita (calcâi)
- uveita
- dactilita
- psoriazis

- boala Crohn/colita ulcerativă
- răspuns bun la AINS
- antecedente de SpAax
- HLA-B27
- nivele crescute de proteina C reactiva (PCR)

În cazul în care pacientul prezintă pe radiografie modificări de sacroiliită, care să îndeplinească criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se încadrează ca SA, conform celor de mai jos:

- durere lombară joasă și redoare, cu durată de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare și nu dispăre în repaus;
- limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
- limitarea expansiunii cutiei toracice;
- criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic.

Diagnosticul cert de SA 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 ≥ 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, durată 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 ≥ 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
- ASDAS ≥ 2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
- ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate medie);
- ASDAS ≤ 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. Pacienții cu SpAax și SA numai 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 entesitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemorale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNFα 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 SpAax 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 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 SpAax 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 $\alpha$** utilizați în SpAax:

1. adalimumabum original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
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; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr)

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; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).
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; se indică numai în tratamentul SA.

**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). La pacienții care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg și au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiției de mai jos la capitolul „Continuarea tratamentului”), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg; se indică în tratamentul în SpAax (SA și SpA ax nr).

### **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  $\geq$  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 ASDAS  $\leq$  1,3 (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

- a) pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.
- b) 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: ASDAS  $\geq$  3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS < 1,1; BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH și/sau 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.
- secukinumabum 150 mg/lună subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, 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 și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, 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 afecțiune 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 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. 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.”

**34. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ**

Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studio de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema,Scaling,Induration,Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu

nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

#### Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				
<b>PASI</b>				

leziuni		fără	marcate
E	eritem	0	1 2 3 4
I	indurație	0	1 2 3 4
D	descuamare	0	1 2 3 4

#### factorul A corespunzător ariei afectate

- 1 pentru 10%
- 2 pentru 10 - 30%
- 3 pentru 30 - 50%
- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

#### Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI , NAPSI, PSSI, ESIF etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde sever aflate în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

#### Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de torelabilitate 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

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acțiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

#### Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

#### Terapiile biologice disponibile în România

- **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

##### Adulți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

##### Copii și adolescenți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

• **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat, recombinat, împotriva factorului de necroză tumorală alfa, produs în *E.coli*, care a fost pegilat (atasat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0,2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător, pentru un interval de **maxim 13 săptămâni. Dacă se obține tinta terapeutică la doza crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală (de întreținere). Dacă nu se obține această tinta terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.** Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns slab inițial pot înregistra ulterior îmbunătățiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

• **Etanercept** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

#### Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

#### Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.



Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

- **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

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.

#### Adulti

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

#### Copii și adolescenți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obțin control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

- a. 25-50kg – Doza inițială (S0) – 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se folosește seringă de 80 mg/1ml soluție. Se elimină întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27g pentru a se efectua injecția. Doza astfel pregătită se administrează la temperatura camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.

- b. >50kg – Doza inițială (S0) – 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringă preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

**Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc.

#### Adulti

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injecție 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.

#### Copii și adolescenți (copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani)

Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injecție a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1) și se administrează prin injecție subcutanată, în doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Greutatea corporală la momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 25 kg	75 mg
25 to < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (*poate fi crescută până la 300 mg)

\*Unii pacienți pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.

- **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

#### Adulți

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficientă. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

#### Copii și adolescenți

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți:

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

- **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacientii care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

**Pentru pacientii care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului.** La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni

- **Tildrakizumab** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 6 luni și numai o singură dată.**

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.

Tildrakizumab se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate. Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

**Terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile în România**

- **Apremilast** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

### **Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară pentru pacienții adulți (peste 18 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI  $\geq 10$  sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever

și

- DLQI  $\geq 10$

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la inițierea tratamentului și

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
- acitretin 25 - 50 mg zilnic
- ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

### **Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in considerare scorul cel mai sever.

și

- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

și

- scor cDLQI  $\geq$  10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
- acitretin 0,5 - 1 /kg corp zilnic
- ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic – conform RCP
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

### **Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu actiune intracelulara**

Alegerea agentului biologic/molecula mica cu actiune intracelulara se va face cu respectarea legislatiei în vigoare în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

### **Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau la inițierea terapiei cu molecule mici cu actiune intracelulara (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

### **Registrul de pacienti**

Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei conventionale sistemice la inițierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acțiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de șase luni și pentru fiecare evaluare precum și la modificarea terapiei.

### **Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară**

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
6. orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
2. infecție HIV sau SIDA
3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
8. 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 - NAPSI, PSSI, ESIF) cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever.

și

- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

**Întreruperea tratamentului** cu un agent biologic/ molecula mică cu acțiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadrează în ținta terapeutică - de ex. sarcină, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemică și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate iniția o terapie biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

#### Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/ molecula mică cu acțiune intracelulară
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară.
4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3).

### **1. Evaluarea pre-tratament**

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mică cu acțiune intracelulară (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă NAPSİ, PSSI, ESİF) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
	- hepatita B (AgHBs)
	- hepatita C (Ac anti HVC)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz

\* nu este necesară pentru inițierea tratamentului cu molecula mică cu acțiune intracelulară

### **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/ molecula mică cu acțiune intracelulară prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT

Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

### **3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu acțiune intracelulara**

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate (NAPSI, PSSI, ESIF) și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

### **4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice**

		Monitorizare
Severitatea bolii	- PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF) - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*	<b>Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).</b>
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliți (Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> ), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	<b>anual</b>
	hepatita C (Ac anti HVC)	<b>anual</b>
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	<b>anual</b>
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

\* nu este necesara pentru tratamentul cu molecula mica cu actiune intracelulara

### **Recomandări privind evaluarea infecției TBC**

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau



extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT  $\geq$  5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG  $\geq$  0,35 UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat  $\geq$  1 cm<sup>3</sup>, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmary suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

#### **Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara**

În cazul pacienților care la evaluare nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o molecula mica cu actiune intracelulara. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau invers, cu respectarea condițiilor de schimbare prezentate mai sus.

**PRESCRIPTORI:** tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă și DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.

**Anexa Nr. 1****SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii****Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

**Scorul DLQI pentru adulți**

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume si parafa medic:

Adresa:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului

### Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

**Anexa Nr. 2****Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu acțiune intracelulară**

## DATE GENERALE

**Pacient:**

Nume .....

Prenume .....

Data nașterii (zi/lună/an): \_\_/\_\_/\_\_\_\_

CNP: L L L L L L L L L L L L L L L L

Adresă corespondență/telefon: .....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA  NU Anexați un exemplar DA  NU 

Nume medic de familie + adresă corespondență: .....

**Medic curant dermatolog:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: ..... Semnătura: .....

**I. CO-MORBIDITĂȚI:**Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcer trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

## II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul \_\_\_\_ luna \_\_\_\_

Data debutului: anul \_\_\_\_ luna \_\_\_\_

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie, cu parafa și semnatura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

## III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.)

\*) termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

## IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

## V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

## VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_\_ Talie (cm): \_\_\_\_

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
<b>Scor PASI</b>			
<b>Scor DLQI</b> (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MADICUL DERMATOLOG CURANT)			
<b>Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) NAPSI</b>			
<b>PSSI</b>			
<b>ESIF</b>			

**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/ molecula mica cu actiune intracelulara PROPUS: INIȚIERE** 

**Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)**

..... (DCI) .....

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni			

**CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ molecula mica cu actiune intracelulara (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)**

**Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)**

..... (DCI) .....

DOZĂ de continuare .....

Interval de administrare .....

Mod de administrare .....

**SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC** 

**Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara inefficient/care a produs o reactie adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

**Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială) ..... (DCI) .....**

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....  
 .....

**IX. REACȚII ADVERSE (RA)** legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....  
 .....

**X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:**

Bună  Necorespunzătoare

**XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....  
 .....

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de Psoriazis și a pacienților care au terapie convențională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultație, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.



**Declarație de consimțământ pacient adult****DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata ..... menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcină și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant 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)

NUME .....

PRENUME .....

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: \_ / \_ / \_ \_ \_ \_

**Anexa Nr. 3****Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic****PACIENT**

Nume .....

Prenume .....

Data nașterii: CNP: 

Adresa .....

.....

Telefon .....

**Medic curant dermatolog:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: ..... Semnătura: .....

**I. CO-MORBIDITĂȚI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcer trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

**II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)**

Diagnostic cert de psoriazis: anul \_\_\_\_ luna \_\_\_\_  
 Data debutului: anul \_\_\_\_ luna \_\_\_\_

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

**III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei**

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE**

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS**

Medicament	Doza	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

**VI. EVALUARE CLINICĂ**

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_\_ Talie (cm): \_\_\_\_

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
<b>Scor PASI</b>			
<b>Scor cDLQI</b> (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			
<b>Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)</b>			
<b>NAPSI</b>			
<b>PSSI</b>			
<b>ESIF</b>			

**VII. EVALUARE PARACLINICĂ:**

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

### VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

### CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIȚIERE ȘI APOI DIN 6 IN 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) ..... (DCI) .....

DOZĂ de continuare .....

Interval de administrare .....

Mod de administrare .....

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

Agent biologic ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) ..... (DCI) .....

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) ..... (DCI) .....

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....  
.....

**IX. REACȚII ADVERSE (RA)** legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....  
.....

**X. Complanța la tratament:**

Bună  Necorespunzătoare

**XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....  
.....

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

**Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric****CONSIMȚĂMÂNT PACIENT**

**Copilul** .....,

**CNP copil:** □□□□□□□□□□□□□□□□

**Subsemnații** .....,

**CNP:** □□□□□□□□□□□□□□□□

**CNP:** □□□□□□□□□□□□□□□□

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str. ...., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ...., ap. ..., sector ...., localitatea ....., județul ....., telefon ....., în calitate de reprezentant legal al copilului ....., diagnosticat cu ..... sunt de acord să urmeze tratamentul cu .....

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

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

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

(pentru pacienți) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

.....

Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)  
(facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului”

**35. La anexa nr. 2, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 24 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ – TERAPIE BIOLOGICĂ cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 25 cod (R03DX05-UCS): URTICARIE CRONICĂ SPONTANĂ – TERAPIE BIOLOGICĂ**

## 1. Urticarie cronică spontană – generalități

Urticaria cronică spontană este definită ca fiind o afecțiune cutaneo-mucoasă caracterizată prin apariția spontană a papulelor/plăcilor eritemato-edematoase sau/și a angioedemului, zilnic sau aproape zilnic timp de cel puțin 6 săptămâni, din cauze cunoscute sau necunoscute. Prevalența bolii se estimează la 0,5-1% din populația generală.

### Clasificare

Urticaria cronică spontană poate fi clasificată în funcție de mecanismul de producere în urticarie cronică spontană cu mecanism alergic, sau cu mecanism autoimun de tip I (autoalergic) sau IIb.

## 2. Diagnostic

- a. Examenul clinic evidențiază apariția spontană a unor papule urticariene, eritemato-edematoase care prezintă un caracter fugace și migrator având o persistență de până la 24 de ore. Acestea apar zilnic sau aproape zilnic și persistă cel puțin 6 săptămâni. Papulele sunt însoțite de prurit. Un rol foarte important îl constituie o anamneză amănunțită.
- b. Evaluarea severității bolii și a eficacității terapeutice se face utilizând scoruri specifice. Cel mai utilizat scor este UAS7 (Anexa 1). UAS sau Scorul de Activitate Urticariană (Urticaria Activity Score) este un chestionar care se completează zilnic dimineața și seara timp de șapte zile. La finalul celor 7 zile se face media aritmetică și se obține o evaluare a severității bolii scorul variind între 0-42 (Anexa 1). Alte scoruri mai puțin utilizate în practica zilnică (mai mult în cercetare) sunt AAS (Angioedema Activity Score), UCT (Urticaria Control Test) sau AECT (Angioedema Control Test).
- c. Calitatea vieții pacientului cu Urticarie cronică spontană se evaluează pe baza scorului DLQI la adulți respectiv cDLQI pentru copii și adolescenți (Anexa 2). În scopuri științifice se mai utilizează și alte chestionare cum ar fi CU-Q2oL sau AEQoL.
- d. Pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii terapiei biologice sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, CRP, IgE seric total și anticorpii IgG anti-TPO (ATPO). La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. Pe baza rezultatelor obținute la aceste evaluări, a simptomelor sau a comorbidităților cunoscute, pot fi solicitate teste de diagnostic suplimentare după cum este indicat.

## 3. Tratament

Urticaria cronică spontană este o afecțiune care afectează semnificativ calitatea vieții pacientului. În conformitate cu ghidurile terapeutice se recomandă intervenția cât mai rapidă cu tratament adecvat. În prezent pacienții pot utiliza terapii sistemice convenționale și/sau terapii biologice.

### **Tratamentul convențional sistemic**

Tratamentul convențional sistemic constă în administrarea de antihistaminice H1 nesedative de generația a doua. Conform ghidurilor actuale acest tratament se recomandă a fi evaluat după 2-4 săptămâni. Se începe cu doza uzuală dar dacă se constată că nu se obține un răspuns satisfăcător se poate crește până la de 4 ori doza.

### **Tratamentul biologic**

Omalizumab - este un anticorp monoclonal umanizat produs prin tehnologie de recombinare a ADN-ului pe o linie de celule mamifere din ovar de hamster chinezesc.

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant al urticariei cronice spontane la pacienți adulți și adolescenți (12-17 ani) cu răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 4 săptămâni.

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, ce face obiectul unui contract cost volum, se codifică la prescriere prin codul 606 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.)

Doza recomandată este de 300 mg cu administrare subcutanată la intervale de 4 săptămâni timp de 6 luni de zile, când se evaluează răspunsul la tratament. Omalizumab se administrează injectabil subcutanat recomandat în două locuri de injectare, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu evitarea zonei circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

Administrarea medicamentului se face sub supraveghere medicală medicală minim 30 minute pentru primele 3 doze. Ulterior, dacă medicul stabilește că acest lucru este adecvat, pacienții fără antecedente cunoscute de anafilaxie își pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de către un aparținător. Pacientul sau aparținătorul trebuie să fie instruit anterior cu privire la tehnica corectă de injectare și la recunoașterea primelor semne și simptome ale reacțiilor adverse.

În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice tratamentul poate fi reluat după avizul de specialitate de către medicul alergolog sau dermatolog cu respectarea protocolului.

În cazul unei recidive apărute într-un interval mai mic de 12 luni de la finalizarea tratamentului complet de 6 luni, încheiat cu succes terapeutic, se poate decide reluarea terapiei cu Omalizumab dar nu mai devreme de 3 luni de la ultima administrare (perioada de wash-out T1/2 de 26 zile x3-4).

În cazul unei recidive apărute la un interval mai mare de 12 luni de la încheierea cu succes a terapiei cu Omalizumab se va relua terapia cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua conform ghidurilor și numai în caz de eșec terapeutic se adaugă Omalizumab.

#### **4. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți**

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană  
și
- Scorul UAS7 $\geq$ 16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 $\geq$ 28  
și
- DLQI $\geq$  10  
și
- Pacient eligibil pentru terapia biologică  
și
- Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează:  
îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
  - răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 4 săptămâni  
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

#### **5. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adolescenți (12-17 ani)**

Criterii de eligibilitate ale pacienților adolescenți (12-17 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- Diagnostic de Urticarie cronică spontană  
și



- Scorul UAS7 $\geq$ 16 și minim 2 episoade de angioedem sau UAS7 $\geq$ 28 și
- cDLQI $\geq$  10 și
- Pacient eligibil pentru terapia biologică și
- Eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
  - răspuns neadecvat la tratamentul cu antihistaminice H1 nesedative de generația a doua, administrat până la 4 ori doza recomandată, timp de 4 săptămâni 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

### **Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice (Anexa 4). În cazul unui pacient cu vârsta între 12 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (Anexa 5).

### **Registrul de pacienți**

Este obligatorie introducerea pacienților în Registrul Național de Urticarie în perioada terapiei conventionale sistemice sau la inițierea terapiei biologice, după caz. Medicii din specialitatea de alergologie și imunologie clinică vor avea dreptul de a utiliza fără nicio restricție platforma dezvoltată de Societatea Română de Dermatovenerologie.

### **6. Criterii de excludere:**

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

### **Contraindicații absolute**

1. Hipersensibilitate la omalizumab sau la unul din excipienți.
2. Copii sub vârsta sub 12 ani

### **Se recomandă consult de specialitate, după caz, pentru:**

1. Afecțiuni hepatice sau renale
2. Boli autoimune asociate
3. Sarcina și alăptarea

### **7. Evaluarea tratamentului**

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice. Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice. În acest sens se consideră ca și criteriu minim de eficiență obținerea la 6 luni de la inițierea terapiei a unui scor de UAS7 $\leq$  6 și a unui scor DLQI $\leq$  5 unități față de scorul initial. Obiectivul terapeutic urmărit (ținta terapeutică) este obținerea controlului total al bolii cu atingerea unui scor absolut UAS7=0 și DLQI de 0-2. Reacțiile adverse se monitorizează pe toată perioada administrării și se raportează conform protocoalelor de farmacovigilență în vigoare.

### **Oprirea tratamentului cu Omalizumab**

În cazul hipersensibilității demonstrate la medicament sau a apariției unei reacții adverse severe din cauza tratamentului

#### **8. Prescriptori**

Omalizumab poate fi prescris pentru tratamentul urticariei cronice spontane de către medicii din specialitățile: alergologie și imunologie clinică, dermatologie-venerologie.”

**Anexa Nr. 1****Scorul UAS7**

Scorul UAS7 (Urticaria Activity Score/Scorul de Activitate a Urticariei) este un test validat, compozit pentru papule și prurit, ISS7 și HSS7, având scor săptămânal.

Scopul acestui chestionar este de a evalua severitatea simptomelor urticariei.

<b>Scor</b>	<b>Papule</b>	<b>Prurit</b>
0	Absente	Absente
1	Ușor (<20 papule / 24 ore)	Ușor (prezent, dar nu deranjant sau supărător)
2	Moderat (20-50 papule / 24 ore)	Moderat (deranjant, dar nu interferează cu activitatea zilnică normală sau cu somnul)
3	Intens (>50 papule / 24 ore sau zone extinse de papule confluențe)	Intens (prurit sever, care este suficient de supărător pentru a interfera cu activitatea zilnică normală sau cu somnul)

**Interpretare**

Acest instrument încadrează urticaria cronică spontană din punct de vedere al simptomelor după cum urmează:

- UAS7 = 28–42, UCS severă, prurit intens și >50 papule în 24 de ore sau arii mari, confluențe de papule
- UAS7 = 16–27, UCS moderată, prurit supărător și până la 50 de papule în 24 de ore
- UAS7 = 7–15, UCS ușoară, prurit ușor și până în 20 de papule în 24 de ore
- UAS7 = 1–6, UCS bine controlată, prurit ușor și fără papule sau mai puține de 20 în 24 de ore
- UAS7 = 0, UCS controlată, fără papule și prurit mai mult de 7 zile

**UAS7 ≥ 16 și angioedem sau UAS7 ≥ 28 reprezintă CSU forma severă.**

**Anexa Nr. 2****SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii****Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

**Scorul DLQI pentru adulți**

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume si parafa medic:

Adresa:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața **ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ** problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

### Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?  
Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

**Anexa Nr. 3****Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult și adolescent ( 12 -17 ani)cu Urticarie cronică spontană aflat în tratament cu agent biologic**

## DATE GENERALE

**Pacient:**

Nume .....

Prenume .....

Data nașterii (zi/lună/an): \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

CNP: \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

Adresă corespondență/telefon: .....

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA  NU Anexați un exemplar DA  NU 

Nume medic de familie + adresă corespondență: .....

**Medic curant alergolog/dermatolog:**

Nume ..... Prenume .....

Unitatea sanitară .....

Adresa de corespondență .....

Telefon: ..... Fax ..... E-mail .....

Parafa: ..... Semnătura: .....

**I. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC UCS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)**

Diagnostic cert de UCS: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

**II. 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.

**III. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

**IV. EVALUARE CLINICĂ:**

Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Greutate (kg): \_\_\_\_ Talie (cm): \_\_\_\_

	La inițierea terapiei	Actual
<b>Scor UAS7*</b>		
<b>Scor DLQI*</b>		

\*se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL ALERGOLOG/DERMATOLOG CURANT

**V. 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 alergolog/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)			
IgE seric total			
Proteina C reactivă (CRP)			
ATPO			
Alte date de laborator semnificative			

**VI. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:**INIȚIERE 

Agent biologic..... (DCI) .....

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 6 luni			

**VII. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:**



Excelenta Bună Necorespunzătoare **VIII. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....  
.....

**NOTĂ:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Urticarie. Este obligatorie introducerea în Registrul National de Urticarie si a pacientilor care au terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul alergolog/dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de inregistrare consultatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la șase luni de la inițierea terapiei biologice, la monitorizarea postterapie sau ori de câte ori medical curant consideră necesar.

. 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.

**Anexa Nr. 4****Declarație de consimțământ pacient adult****DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata ..... menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru pacienți) 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 alergolog/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)  
 NUME .....  
 PRENUME .....

Medic: (completați cu majuscule)  
 NUME.....  
 PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_

**Anexa Nr. 5****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.

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor personale și medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru pacienți) 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 alergolog/dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

.....  
Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....  
Data

.....  
Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....  
Semnătura și parafa medicului

.....  
Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)  
(facultativ)

”

---

---

**EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR**

---



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329  
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR  
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)  
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: [marketing@ramo.ro](mailto:marketing@ramo.ro), [www.monitoruloficial.ro](http://www.monitoruloficial.ro)

Adresa Biroului pentru relații cu publicul este:  
Str. Parcului nr. 65, intrarea A, sectorul 1, București; 012329.  
Tel. 021.401.00.73, e-mail: [concursurifp@ramo.ro](mailto:concursurifp@ramo.ro), [convocariaga@ramo.ro](mailto:convocariaga@ramo.ro)  
Pentru publicări, încărcați actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro/brp/>

