**ANEXA**

**MODIFICĂRI**

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 142, cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 142, cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN**

**I. INDICAȚII TERAPEUTICE**

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

**Diagnostic**

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

* **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezenţa celulelor Hodgkin şi Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecţia de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 şi CD 45, dar nu şi CD 15 şi CD 30) este necesară pentru diagnosticul NLPHL.Pacienţii diagnosticaţi cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuşi efectuării următoarelor investigaţii paraclinice obligatorii, necesare indicaţiei terapeutice:
  + - computer tomografie al toracelui şi abdomenului (procedură obligatorie);
    - tomografie cu emisie de pozitroni de referinţă (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi si ca stadializare (în functie de accesibilitate)
    - datorită sensibilităţii ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienţii care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidenţă III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
    - hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alkaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice şi albuminei, sunt obligatorii;
    - testări privind prezenţa virusurilor hepatice B, C şi HIV sunt obligatorii (nivel de evidenţă II-III, grad de recomandare A);
    - stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcţie de factorii de risc definiţi clinic; pacienţii sunt clasificaţi în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar şi avansat, conform Organizaţiei Europene pentru Cercetare şi Tratament al Cancerului/Asociaţiei pentru Studiul Limfomului şi Grupului German pentru Hodgkin);
    - testarea funcţiilor cardiace şi pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienţilor care prezintă risc crescut de a dezvolta complicaţii acute şi/sau pe termen lung;
    - chimioterapia şi radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienţii tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
* **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferenţierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).
* **Pentru diagnosticul și clasificarea PLC** (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanţi factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

**II. CRITERII DE INCLUDERE**

* **Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul III sau IV, netratat anterior**, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
* **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor,**
  + după TCSA (transplant de celule stem autologe)
  + după cel puţin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opţiune de tratament.
* Pacienţi adulţi cu **Limfom Hodkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA:**
  + pacienții care nu au obtinut remisiunea completă după terapia de primă linie
  + pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de primă linie
  + pacientii care au la recadere situs-uri extraganglionare (chiar daca recaderea este dupa 12 luni de la raspunsul terapeutic complet).
* **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**
* **Limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior**

**III. CRITERII DE EXCLUDERE:**

* hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;
* administrarea concomitentă de bleomicină şi brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.
* Vârsta sub 18 ani

**IV. TRATAMENT**

* **LH netratat anterior**
  + - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.
    - Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toți pacienții cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.
* **LH recidivat sau refractar**
  + - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.
    - Doza iniţială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienţii care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu brentuximab vedotin este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi iniţiat la ultima doză tolerată.
* **LH cu risc de recidivă sau progresie**
  + - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
    - Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.
* **LACMs netratat anterior**
  + - Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (ciclofosfamidă [C], doxorubicină [H] și prednison [P]; [CHP]) este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri.
    - Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții cu LACMs netratat anterior cărora li se administrează tratament în asociere.
    - Consultați RCP-ul medicamentelor citostatice administrate în asociere cu brentuximab vedotin pentru pacienții cu LACMs netratat anterior
* **LACMs recidivat sau refractar**
  + - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
    - Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu brentuximab vedotin este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.
* **LCCT**
  + - Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
* Doza terapeutică recomandată pentru pacienţii cu insuficienţă renală severă şi/sau cu insuficienţă hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
* Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentraţia flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.
* Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

**Ajustări ale dozei**

* Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:
  + se continuă cu aceeaşi doză în caz de neutropenie grad 1 (< LIN -1.500/mm3; < LIN -1,5 x 109/l) sau grad 2 (< 1.500 - 1000/mm3; < 1,5 -1,0 x 109/l);
  + se întrerupe doza până când toxicitatea devine ≤ grad 2 sau la nivel iniţial, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză şi schemă dacă neutropenia are gradele 3 (< 1.000 -500/mm3; < 1,0-0,5 x 109/l) sau 4 (< 500/mm3; < 0,5 x 109/l). Se consideră factorii de creştere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienţii care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.
* LIN=limita inferioara a valorilor normalului
* Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:
  + se continuă cu aceeaşi doză în neuropatie grad 1 (parestezie şi/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcţiei);
  + se întrerupe doza până când toxicitatea ≤ grad 1 sau la nivelul iniţial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcţia, dar nu cu activităţile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activităţile cotidiene);
  + se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

**Durata tratamentului:**

* Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
* La pacienții cu **LH netratat anterior** se administrează în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.
* La pacienții cu LACMs netratat anterior se administrează o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri.
* Pacienţilor cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri şi până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)
* La pacienţii cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie iniţiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienţi trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.
* Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

**V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

* Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresică (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cummingham şi care, deşi este o afecţiune rară de demielinizare a sistemului nervos centrat, este deseori letală.Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se intrerupe definitiv tratamentul.
* Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.
* Monitorizarea functiei pulmonare; in cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă şi pacienţii trebuie trataţi corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.
* Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul tratamentului pentru identificarea apariţiei de posibile infecţii grave şi oportuniste.
* Au fost raportate reacţii imediate şi întârziate datorate perfuziei (IRR), cât şi reacţii anafilactice. Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în timpul şi după perfuzie. Dacă apare o reacţie anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat şi permanent şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
* Sindromul Stevens-Johnson şi necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt şi trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
* Pacienţii cu tumoră cu proliferare rapidă şi masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie şi li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
* Monitorizare gastro-intestinala (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforaţie şi hemoragie)
* Monitorizarea functiei hepatice; funcţia hepatică trebuie testată înaintea iniţierii tratamentului şi trebuie monitorizată în mod curent la pacienţii trataţi cu brentuximab vedotin. Pacienţii care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
* Monitorizarea cu atenţie a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masa corporeal crescut.
* Atentie in cazul pacientilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu, deoarece acest medicament conţine maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
* Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care beneficiul pentru mamă depăşeşte riscurile potenţiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potenţial pentru făt.
* Alaptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la acest tratament, având în vedere un risc potenţial al alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.
* Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) și limfomul anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) nu este clară, din cauza absenței dovezilor de nivel înalt; trebuie utilizat cu prudență la alți pacienți cu LCCT CD30+, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc posibil, de la caz la caz.

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului** cu Brentuximab vedotin:

* decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicaţiei medicale;
* decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranţei la tratament, a complianţei foarte scăzute, a toxicitatii majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);

**VII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.”

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

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 178, cod (L01XE35): DCI OSIMERTINIB**

**Definiţia afecţiunii** - Tratamentul cancerului pulmonar non-microcelular

**I. INDICAŢII**: 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 pacienţilor adulţi cu cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat sau metastazat, cu mutaţii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR)
* Tratamentul pacienţilor adulţi cu NSCLC local avansat sau metastazat, cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR.
* În asociere cu pemetrexed și chimioterapie cu compuși pe bază de platină în prima linie la pacienții adulți cu NSCLC avansat ale căror tumori prezintă deleții în exonul 19 sau mutații de substituție în exonul 21 (L858R) ale EGFR.

**II. CRITERII DE INCLUDERE:**

* vârstă peste 18 ani
* status de performanţă ECOG 0-2
* pacienţi cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cu celule mici (NSCLC)
* Ca terapie adjuvanta in stadiul IB-IIIA,la pacientii cu mutatii activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) dupa rezectie tumorala completa
* Ca terapie de prima linie, in stadiul local avansat sau metastazat, la pacientii cu mutatii activatoare activatoare ale receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) - monoterapie sau in asociere cu pemetrexed si chimioterapie cu compusi pe baza de platina
* Ca terapie de linia a 2a (după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR) in stadiul local avansat sau metastazat la pacientii cu mutaţie pozitivă T790M a EGFR; prezenţa mutaţiei pozitive T790M a receptorului pentru factorul de creştere epidermal (EGFR) se determină din ADN tumoral extras dintr-o probă de ţesut sau ADN tumoral circulant (ADNtc) obţinut din plasmă. Dacă se utilizează testarea ADNtc, cu o probă din plasmă şi rezultatul este negativ, se recomandă ori de câte ori este posibil repetarea cu un test tisular, deoarece există posibilitatea apariţiei rezultatelor fals negative la testele cu probă din plasmă (acest criteriu de eligibilitate este valabil numai pentru indicaţia de linie a 2-a, după terapia anterioară cu alţi inhibitori EGFR – pentru indicaţia de adjuvanta si de linia 1 nu este necesară prezenţa mutaţiei T790M)

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

* Insuficienţa hepatică severă: siguranţa şi eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă. Până când vor fi disponibile date suplimentare, utilizarea la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu este recomandată.
* Boală interstiţială pulmonară/pneumonită
* Interval QTc mai mare de 500 msec pe cel puţin 2 trasee ECG diferite: întreruperea tratamentului cu Osimertinib până când intervalul QTc este mai mic de 481 msec sau până la revenirea la valoarea iniţială, 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
* Pacienţii care prezintă interval QTc prelungit în asociere cu oricare dintre următoarele: torsada vârfurilor, tahicardie ventriculară polimorfă, semne/simptome de aritmie gravă
* Pacienţi cu sindrom congenital de QT prelungit
* Sarcina/alăptarea
* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare din excipienţi

**IV. DURATA TRATAMENTULUI:** până la progresia bolii sau până la apariţia unei toxicităţi 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 aceeaşi oră în fiecare zi.

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

*Terapia în asociere*

Atunci când osimertinib se administrează în asociere cu alte tratamente, fiecare doză de medicament trebuie modificată, după cum este cazul. Dozele de pemetrexed, cisplatină sau carboplatină trebuie modificate conform recomandărilor din rezumatul caracteristicilor produsului respectiv. Cisplatina și/sau carboplatina trebuie administrate până la 4 cicluri de tratament.

**Ajustarea dozelor**

Întreruperea administrării şi/sau reducerea dozelor ar putea fi necesare în funcţie de parametrii

individuali de siguranţă şi tolerabilitate. Dacă este necesară reducerea dozei, atunci doza trebuie redusă la 40 mg o dată pe zi.

**Grupe speciale de pacienţi**

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

**VI. MONITORIZARE:**

Răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii clinice, prin metode clinice sau imagistice (CT sau RMN sau PET). La pacientii care prezinta semne de progresie imagistica, prin evaluarea balantei beneficii-riscuri, medicul poate continua tratamentul, atat timp cat considera ca pacientul continua sa aiba un beneficiu clinic.

**VII. PRESCRIPTORI:** Iniţierea 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 desemnaţi.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 181, cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 181, cod (L01XE42): DCI RIBOCICLIBUM**

1. **Indicaţii**
2. **Cancer mamar în stadiu incipient**

Ribociclibum în asociere cu un inhibitor de aromatază este indicat pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu cancer mamar, în stadiu incipient, cu receptori hormonali (RH) pozitivi, cu receptor 2 al factorului uman de creștere epidermică (HER2) negativ, cu risc crescut de recurenţă.

La femeile în pre- sau perimenopauză, sau la bărbaţi, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).

1. **Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

Ribociclib este indicat:

1. În tratamentul femeilor aflate în post-menopauză cu cancer mamar avansat local sau metastatic, cu receptori hormonali pozitivi (estrogenici şi/sau progesteronici) şi expresie negativă pentru receptorii 2 al factorului de creştere epidermică (HER2), ca terapie hormonală iniţială cu adresabilitate pentru pacientele care primesc tratament cu Ribociclibum în asociere cu Letrozol, în absenţa crizei viscerale\* simptomatice cu implicaţii majore asupra prognosticului vital pe termen scurt.
2. În tratamentul femeilor cu cancer mamar, in stadiul avansat local sau metastatic, cu receptor hormonal (HR) pozitiv și fără receptor 2 al factorului uman de crestere epidermică (HER2), în asociere cu un inhibitor de aromatază sau fulvestrant, ca tratament hormonal inițial sau la femei cărora li s-a administrat terapie hormonala anterioară.

\* În studiile clinice de înregistrare, criza viscerală a fost definită astfel:

* paciente cu efuziuni masive necontrolate [pleurale, pericardice, peritoneale], limfangită pulmonară şi implicare hepatică peste 50%. Prescrierea ribociclib la paciente cu afectare metastatică viscerală, în baza prezentului protocol terapeutic, se va face conform deciziei medicului curant. **Acesta (medicul curant) va aprecia dacă este oportună utilizarea combinaţiei hormonoterapie + Ribociclib (+/- bisfosfonaţi pentru leziuni osoase) sau va indica utilizarea chimioterapiei sistemice.**

1. **Criterii de includere:**
2. **Cancer mamar în stadiu incipient**

* Femei și bărbați diagnosticați cu cancer al glandei mamare în stadii incipiente de boala (II-III), cu receptori hormonali (RH) pozitivi si HER2 negativ, cu risc crescut de recurenta definit mai jos. Ribociclib este administrat împreună cu un inhibitor de aromatază (IA, letrozol sau anastrozol), iar la femeile in premenopauza, precum si la bărbați, se asociază si analog GNRH – goserelin.

**Categoriile de pacienți cu risc crescut de recurenta**, specific pentru acest tratament si indicație, sunt următoarele:

* **stadiul IIB-III (indiferent de statusul ganglionar sau alți factori de risc)**:
* Std. IIB – T2N1 / T3N0;
* Std. IIIA – T0N2,T1N2,T2N2/T3N1,T3N2;
* Std. IIIB – T4N0,T4N1,T4N2;
* Std. IIIC – oriceTN3

**SAU**

* **stadiul IIA (cu ganglioni limfatici pozitivi sau cu alți factori de risc prezenți):**
* ganglioni limfatici invadați – T0N1 sau T1N1,
* fără ganglioni limfatici invadați – T2N0, împreună cu:
* grad histologic - G3 sau
* grad histologic - G2, cu oricare unul / ambele criterii de mai jos prezente:
  + Ki67 ≥20%
  + risc înalt la testul de semnătură genetică
* Vârsta peste 18 ani.
* Status de performanță ECOG 0 sau 1.
* Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.
* EKG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului – tratamentul cu Ribociclib trebuie inițiat numai la pacientele cu valori QTcF mai mici de 450 msec.

1. **Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

* Cancer mamar avansat local, recurent sau metastatic, cu receptori hormonali (estrogenici şi sau progesteronici) prezenți (expresie pozitiva) şi expresie negativă pentru receptorul HER2-neu.
* Vârsta peste 18 ani.
* Status de performanță ECOG 0-2.
* Probe biologice care, în opinia medicului curant, permit administrarea medicamentului în condiții de siguranță.
* EKG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului – tratamentul cu Ribociclib trebuie inițiat numai la pacienții cu valori QTcF mai mici de 450 msec.

1. **Criterii de excludere:**
2. **Cancer mamar în stadiu incipient**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
* Interval QTcF pe EKG peste 450ms.

1. **Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
* Femei în pre- sau perimenopauză, fără ablație ovariană sau fără supresie ovariană cu un agonist de LHRH.
* Interval QTcF pe EKG peste 450ms.

1. **Tratament:**

Ribociclib se administrează pe cale orală. Nu se utilizează concomitent cu preparate conținând sunătoare.

1. **Cancer mamar în stadiu incipient**

Doza recomandată este de 400 mg (două comprimate filmate a 200 mg) de ribociclib, o dată pe zi, timp de 21 zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament, rezultând un ciclu complet de 28 zile. La pacienții cu cancer mamar în stadiu incipient, ribociclib trebuie administrat până la finalizarea a 3 ani de tratament sau până la reapariția bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Atunci când ribociclib este utilizat în asociere cu un inhibitor de aromatază (IA), IA trebuie administrat pe cale orală, o dată pe zi, în mod continuu, pe durata întregului ciclu de 28 zile. Vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) pentru IA pentru detalii suplimentare.

La femeile în pre- sau perimenopauză sau la bărbați, inhibitorul de aromatază trebuie asociat cu un agonist al LHRH.

1. **Cancer mamar, în stadiu avansat local sau metastatic**

Doza recomandată este de Ribociclib 600 mg (trei comprimate filmate de 200 mg) o dată pe zi timp de 21 de zile consecutive, urmate de 7 zile fără tratament (schema 3/1). Tratamentul cu Ribociclib trebuie să fie continuat atât timp cât pacientul înregistrează un beneficiu clinic sau până când apare toxicitatea inacceptabilă.

Medicatia concomitenta (hormonoterapia) va fi utilizata in dozele cunoscute si recomandate in Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru fiecare dintre medicamentele respective: inhibitori de aromataza (letrozol, anastrozol, exemestan) sau fulvestrant.

Tratamentul femeilor în pre-/perimenopauză cu Ribociclib în asociere cu un inhibitor de aromataza sau fulvestrant trebuie întotdeauna combinat cu un agonist al LHRH.

Modificările dozei de RIBOCICLIB – conform tabelelor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).

1. **Monitorizarea tratamentului (pentru ambele indicații):**

* Hemograma completă trebuie monitorizată anterior începerii tratamentului cu Ribociclib şi la începutul fiecărui ciclu, precum şi în ziua 14 din primele 2 cicluri.
* Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode clinice, imagistice (CT, RMN) la intervale regulate.
* Examenul EKG trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu Ribociclib. După inițierea tratamentului, examenul EKG trebuie repetat în aproximativ ziua 14 a primului ciclu, apoi, conform indicațiilor clinice. În cazul prelungirii intervalului QTcF în timpul tratamentului, se recomandă o monitorizare mai frecventă a EKG.
* Este recomandată întreruperea dozei, reducerea dozei sau întârziere în începerea ciclurilor de tratament pentru pacienții care dezvoltă neutropenie de Grad 3 sau 4.
* Pacienții trebuie monitorizați pentru semne şi simptome de infecție deoarece Ribociclib are proprietăți mielosupresive.

**VI. Întreruperea tratamentului (pentru ambele indicații):**

* Progresia **/ Recidiva** bolii (obiectivat imagistic şi/sau clinic).
* Toxicități inacceptabile.
* Dacă, datorită reacțiilor adverse, este necesară reducerea dozei sub 200 mg/zi.

**VII. Prescriptori:** medici cu specialitatea oncologie medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 187, cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 187, cod (L01XX44): DCI AFLIBERCEPTUM**

**I. Indicaţii**

Afliberceptum este indicat la adulţi pentru tratamentul:

1. degenerescenţei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.
2. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
3. afectării acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)
4. afectării acuităţii vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică) exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 416 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

**II. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţa activă aflibercept sau la oricare dintre excipienţi
* Infecţie oculară sau perioculară activă sau suspectată
* Inflamaţie intraoculară activă, severă

**III. Doze şi Mod de administrare**

Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecţii intravitreene.

Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experienţă în administrarea injecţiilor intravitreene.

**a. Degenerescenţa maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)**

Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.

Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menţinut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

În funcţie de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvenţă mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injectări mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform rcp.

**b. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)**

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea iniţială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obţine acuitatea vizuală maximă şi/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare şi tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcţie de răspunsul individual al pacientului.

**c. Afectarea acuităţii vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)**

Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este iniţiat cu o injecţie o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecţie la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, şi pe baza rezultatelor funcţiei vizuale şi/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează şi prelungeşte", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustari de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcţiei vizuale şi/sau anatomice să fie menţinute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.

În cazul în care rezultatele vizuale şi/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant şi poate fi realizat cu o frecvenţă mai mare decât programul de injecţii recomandat.

**d. Afectarea acuităţii vizuale determinată de neovascularizația coroidiană miopică (NVC miopică)**

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

Pot fi administrate doze suplimentare dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că boala persistă. Recurențele trebuie tratate drept o nouă manifestare a bolii.

Programul de monitorizare trebuie stabilit de către medicul curant.

Intervalul dintre două doze nu trebuie să fie mai scurt de o lună.

**IV. Monitorizare**

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru creşterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienţii trebuie instruiţi să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroşirea ochiului, fotofobie, vedere înceţoşată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activităţii bolii poate include examen clinic, teste funcţionale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerenţă optică sau angiofluorografie).

**V. Prescriptori**

Tratamentul se iniţiază şi se continuă de către medicul în specialitatea de oftalmologie.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 196, cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM**

**I. Indicaţii**

1. **Tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi cu simptomatologie absentă sau uşoară, după eşecul terapiei de deprivare androgenică, la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.**

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

1. **Tratamentul neoplasmului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbaţi adulţi a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.**

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie ce face obiectul unui contract cost-volum, se codifică la prescriere prin codul 136 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

1. **TRATAMENTUL barbaților adulți cu cancer de prostată non-metastatic rezistent la castrare (CPRC) cu risc crescut**

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie cu includere necondiționată, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală

1. **Tratamentul barbaților adulți cu cancer de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC) în asociere cu terapia de deprivare androgenică**

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie cu includere necondiționata, se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

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

1. **Criterii de includere:** 
   * + - 1. **Pentru indicația nr. 1 și nr. 2**

* adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;
* boală în stadiu metastatic rezistentă la castrare la care chimioterapia nu este încă indicată (pentru indicaţia 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicaţia 2), definită astfel:

1. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau
2. boală progresivă evidenţiată imagistic la nivelul ţesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creştere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria in Solid Tumors - RECIST)

* deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puţin (</= 2.0 nmol per litru);
* funcţie medulară hematogenă, hepatică şi renală adecvate
* după chimioterapie (indicaţia nr. 2), atât boala metastatică osoasă cât şi boala metastatică viscerală
* pot fi incluşi pacienţi care au primit anterior cel puţin un regim de chimioterapie cu docetaxelum:

1. la pacienţii la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanţă ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicaţia nr. 1 a enzalutamidei).
2. pacienţi asimptomatici sau care prezintă puţine simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - BriefPainInventory, adică durere mai intens resimţită în ultimele 24 de ore).
   * + - 1. **Pentru indicația nr. 3**

* Adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic fără diferențiere neuroendocrină, fără caractere de celulă “în inel cu pecete” sau caractere de celulă mică
* Absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic – cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 1,5cm, situate inferior de bifurcația aortică; dacă pacientul prezintă o leziune osoasă suspectă pe imagistica de screening osos, acesta este eligibil pentru tratament numai dacă a doua imagistică (CT sau IRM) infirmă prezența acesteia
* Rezistent la castrare (CPRC) și risc crescut de a dezvolta boală metastatică conform criteriilor:
* nivel al testosteronului < 1,7 nmoli/litru) asociat cu progresia biochimică - adică 3 creșteri consecutive ale PSA la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică) și un PSA> 2 ng / ml conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020)
* Timp de dedublare al PSA ≤ 10 luni
* Tratament de deprivare androgenică cu agonist/antagonist GnRH sau orihiectomie bilaterală (castrare medical sau chirurgicală)
* Status de performanță ECOG 0 sau 1
* Vârsta ≥ 18 ani
  + - * 1. **Pentru indicația nr. 4**
* Adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic fără diferențiere neuroendocrină, fără celule ”în inel cu pecete” sau caractere de celulă mică
* Boală metastatică documentată imagistic (CT, RMN și/sau scintigrafie); pacienții care prezintă doar metastaze ganglionare loco-regionale (pelvine) nu sunt eligibili
* Pacienţi cu adenocarcinom al prostatei metastatic sensibil la terapie hormonală
* Status de performanță ECOG 0 sau 1

1. **Criterii de excludere:**
2. **Pentru indicația nr. 1 și nr. 2**

* afecţiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficienţă cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea "New York Heart Association") cu excepţia cazurilor în care fracţia de ejecţie a ventriculului stâng (FEVS) este ≥ 45%, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
* hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi, inclusiv intoleranţă la fructoză
* valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienţii care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori faţă de limita superioară a valorilor normale);
* pacienţii cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicaţie de enzalutamidă înaintea chimioterapiei
* metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă;
* tratament cu antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

1. **Pentru indicația nr. 3**

* Tratament anterior cu ketoconazol, abirateron acetat, chimioterapie, aminoglutetimidă sau enzalutamidă
* Tratament cu terapie hormonală (antagonişti ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5α reductază, estrogeni) sau terapie biologică (alta decât cea pentru terapia osoasă), cu excepția tratamentului cu agoniști/antagoniști GnRH, în ultimele 4 săptămâni înainte de începerea tratamentului
* Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
* Istoric de cancer invaziv cu altă localizare, în ultimii 3 ani, cu excepția cancerelor complet tratabile
* Probe biologice care să nu permită administrarea în condiții de siguranță – conform RCP (de exp. numărul absolut de neutrofile < 1000/µL)
* Boli cardiovasculare semnificative clinic:
  + Infarct miocardic și angina necontrolabilă în ultimele 6 luni
  + Insuficiență cardiacă clasa 3 sau 4 NYHA prezentă sau istoric de insuficiență cardiacă clasa 3 sau 4 NYHA cu excepția cazului în care pacientul prezintă FEVS ≥ 50% la evaluarea cardiac in ultimele 3 luni înaintea inițierii tratamentului
  + Istoric de aritmii ventriculare (ex. Fibrilație ventriculară, tahicardie ventriculară. Torsade vărfurilor)
  + Istoric de bloc atrioventricular tip Mobitz II sau bloc de gradul III fără pacemaker permanent
  + Hipotensiune cu TAsistolică < 86 mmHg; Hipertensiune necontrolabilă cu sistolica > 170 mmHg sau diastolica > 105 mmHg; Bradicardie < 45 bpm
* Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 4 săptămâni

1. **Pentru indicația nr. 4**

* Tratament anterior cu ketoconazol, abirateron acetat, , aminoglutetimidă sau enzalutamidă
* Metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningită carcinomatoasă progresivă
* Pacienții care prezintă doar metastaze ganglionare loco-regionale (pelvine)
* Terapia de deprivare androgenică a fost iniţiată de mai mult de 12 săptămâni – pentru boala metastatică sau mai putin de 24 saptamani dacă pacientul a fost tratat cu docetaxel
* Probe biologice care să nu permită administrarea în condiții de siguranță – conform RCP
* Boli cardiovasculare semnificative clinic
* Istoric de convulsii sau afecțiuni care cresc riscul de convulsii
* Intervenție chirurgicală majoră în ultimele 4 săptămâni
* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**III. Tratament** (doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, etc)

Posologie

* Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală, indiferent de indicație
* Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile
* Castrarea medicamentoasă cu analogi LHRH, indiferent de indicație, trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă
* Mod de administrare: enzalutamida este destinată administrării orale. Comprimatele trebuie înghiţite întregi cu apă şi se pot administra cu sau fără alimente
* Dacă un pacient omite doza de enzalutamidă la ora obişnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obişnuită.

Modificarea dozelor datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacţie adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2, apoi se reia tratamentul cu aceeaşi doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

**IV. Contraindicatii:**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienţii cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT şi la pacienţi cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenţie şi monitorizare cardiologică.

Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de iniţierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).

A fost observat un timp de înjumătăţire al medicamentului crescut la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Se recomandă prudenţă la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienţii cu antecedente de convulsii sau cu afecţiuni care pot predispune la convulsii necesită atenţie şi monitorizare neurologică.

Contracepția la bărbați și femei

Nu se știe dacă enzalutamida sau metaboliții acesteia sunt prezenți în spermă. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie gravidă, este necesară folosirea prezervativului pe parcursul tratamentului cu enzalutamidă și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Dacă pacientul este implicat în activități sexuale cu o femeie aflată la vârstă fertilă, este obligatorie folosirea prezervativului și a unei alte forme de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după oprirea acestuia. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere

**VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacitatii terapeutice**

Monitorizarea tratamentului:

Înainte de iniţierea tratamentului:

* + hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
  + transaminaze serice (GOT, GPT);
  + alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
  + PSA;
  + examen sumar de urină;
  + evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
  + evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni).

Periodic:

* + hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică;
  + testosteron (doar pentru pacienţii aflaţi în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castraţi chirurgical);
  + PSA;
  + evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen şi pelvis/RMN/scintigrafie), inclusiv CT/RMN; cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile);
  + evaluare clinică a funcţiei cardiace şi monitorizarea TA;

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamidă** – indiferent de indicație

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

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

* apariţia a minimum 2 leziuni noi, osoase
* progresia la nivel visceral/ganglioni limfatici/alte leziuni de părţi moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluţia bolii): fractură pe os patologic, creşterea intensităţii durerii (creşterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresiune medulară, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.

Progresia valorii PSA creştere confirmată cu 25% faţă de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (faţă de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenţie, sindromul picioarelor neliniştite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului.

**VIII. Prescriptori:**

Iniţierea 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 desemnaţi.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 261, cod (R03DX05): DCI OMALIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 261, cod (R03DX05): DCI OMALIZUMABUM**

Omalizumab este un anticorp monoclonal umanizat, obţinut prin recombinare ADN care se leagă în mod selectiv de imunoglobulina umană E (IgE) și previne legarea IgE de FcεRI (receptor IgE de mare afinitate) de bazofile și mastocite, reducând astfel cantitatea de IgE libere, disponibilă pentru declanşarea cascadei alergice. Anticorpul este o kappa IgG1 care conţine regiuni-cadru umane împreună cu regiuni complementare de anticorp sursă murinic care se leagă de IgE. Tratamentul subiecţilor atopici cu omalizumab a determinat scăderea numărului receptorilor FcεRI (fenomen de down-regulation) de pe suprafaţa bazofilelor.

Omalizumab inhibă inflamația mediată de IgE, fapt evidențiat de numărul redus de eozinofile din sânge și țesuturi și de mediatorii inflamatorii diminuați, inclusiv IL-4, IL-5 și IL-13, prin celule care aparțin sau nu sistemului imunitar înnăscut si adaptativ.

1. **Indicaţii terapeutice:**
2. **Adulţi şi adolescenţi (cu vârsta de 12 ani şi peste)**

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate in vitro la un alergen permanent din aer şi care au funcţia pulmonară redusă (FEV1<80%), precum si simptome frecvente in timpul zilei sau treziri bruste in timpul noptii si care au avut multiple exacerbari astmatice severe confirmate, in ciuda administrarii zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată.

1. **Copii (cu vârsta între 6 şi <12 ani)**

Omalizumab este indicat ca tratament adjuvant pentru îmbunătăţirea controlului astmului bronşic la pacienţii cu astm alergic sever persistent, care prezintă test cutanat pozitiv sau reactivitate in vitro la un alergen permanent din aer şi simptome frecvente în timpul zilei sau treziri bruşte în timpul nopţii şi care au avut multiple exacerbări astmatice severe confirmate, în ciuda administrării zilnice pe cale inhalatorie de doze mari de corticosteroizi şi agonişti beta2 cu acţiune de lungă durată.

1. **Criterii de includere:**
2. adulti, adolescenţi şi copii de la vârsta de 6 ani
3. diagnostic de astm sever, conform recomandarilor Strategiei Globale pentru Managementul şi Prevenirea Astmului (GINA);
4. alergie IgE mediată confirmată prin una din (inclusiv în antecedente):
   1. test cutanat prick pozitiv la minimum un aeroalergen peren;
   2. IgE specifice prezente la minimum un aeroalergen peren (peste nivelul prag indicat de laborator);
5. management al astmului optimizat de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
   1. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (vezi tabel anexa 1), în asociere cu beta2 agonist cu durată lungă de acţiune timp de minimum 6 luni (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);
   2. managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau altor condiţii (fumatul de ţigarete);
6. lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA, definită prin una din:

a) control redus al simptomelor (scor ACT < 20 sau scor ACQ > 1,5)

b) exacerbari frecvente (>/= 2/an) care necesita corticoseroizi orali sau exacerbari severe (>/= 1/an) care necesita spitalizare

1. **Criterii de excludere:**

Hipersensibilitate / intoleranţă la omalizumab sau la unul din excipienţi

1. **Tratament:**
2. **Posologie:**

Doza şi frecventa administrarii adecvate de Omalizumab pentru aceste afecţiuni sunt stabilite in functie de cantitatea initiala de lgE (Ul/ml), determinata inainte de inceperea tratamentului şi greutatea corporala (kg). Inainte de administrarea dozei initiale, pacientilor trebuie sa li se determine concentratia IgE prin orice determinare uzuala a lgE totale serice, pentru stabilirea dozei.

Este puţin probabil ca pacienţii cu astm alergic, cu concentraţia IgE inițială mai mică de 76 UI/ml să obţină beneficii terapeutice.

Înaintea iniţierii terapiei, medicii care prescriu acest medicament trebuie să se asigure că pacienţii adulţi şi adolescenţi, cu valori ale concentraţiei IgE mai mici de 76 UI/ml şi copii (cu vârsta de la 6 până la <12ani) cu valori ale concentratiei IgE mai mici de 200 UI/ml prezintă reactivitate certă (RAST) in vitro la un alergen permanent.

Pe baza acestor determinari, pentru fiecare administrare pot fi necesare 75 pâna la 600 mg de Omalizumab, administrate fractionat in 1 pana la 4 injectari.

Doza administrata şi intervalul în funcţie de masa corporala şi de nivelul IgE serice totale sunt figurate in tabel (anexa 2).

Omalizumab nu trebuie administrat pacientilor care, inainte de inceperea tratamentului, prezinta valori ale concentratiei plasmatice de lgE sau ale greutatii corporale, exprimate in kilograme, in afara limitelor din tabelul de dozare.

Doza maxima recomandata este de 600 mg omalizumab la fiecare doua saptamani

1. **Mod de administrare :**

Omalizumab se administreaza injectabil subcutanat. Omalizumab nu trebuie administrat pe cale intravenoasa sau intramusculara.

omalizumab 300 mg **seringă preumplută** și toate concentrațiile de omalizumab in **stilou injector preumplut** nu sunt indicate utilizării de către pacienții cu vârsta <12 ani. Omalizumab 75 mg seringă preumplută și Omalizumab 150 mg seringă preumplută pot fi utilizate la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani cu astm alergic.

Dacă este nevoie de mai mult de o injecție pentru a obține doza necesară, injecțiile trebuie administrate în două sau mai multe locuri de injectare.

Pacienţii fara antecedente cunoscute de anafilaxie işi pot autoadministra omalizumab sau medicamentul le poate fi administrat de un apartinator, incepand cu doza a patra, daca un medic stabileşte ca acest lucru este adecvat. Pacientul sau apartinatorul trebuie sa fi fost instruit anterior cu privire la tehnica corecta de injectare şi la recunoaşterea primelor semne şi simptome ale reacţiilor adverse grave.

1. **Durata:**

Omalizumab se administrează iniţial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului şi continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.

1. **Reactii adverse posibile :**

În timpul studiilor clinice privind astmul alergic la adulti şi adolescenti cu varsta de 12 ani şi peste, cele mai frecvente reactii adverse raportate au fost cefaleea şi reactiile la locul injectarii, incluzand durere la locul injectarii, inflamatie, eritem şi prurit. ln studiile clinice la copii cu varsta cuprinsa intre 6 şi < de 12 ani, reactiile adverse cel mai frecvent raportate au inclus cefalee, pirexie şi dureri în regiunea abdominala superioara. Majoritatea acestor reactii au avut o severitate uşoara sau moderata.

Raportarea reactiilor adverse: profesioniştii din domeniul sanatatii sunt rugati sa raporteze orice reactie adversa suspectata prin intermediul sistemului national de raportare ([https://adr.anm.ro](https://adr.anm.ro/)).

1. **Atentionari şi precautii pentru utilizare**

***1.*** *Reactii alergice de tip 1*

Daca apar alte reacţii alergice grave sau o reacţie anafilactica, administrarea omalizumab trebuie întrerupta imediat şi trebuie iniţiat tratament adecvat. Pacientii trebuie informati ca sunt posibile reactii de acest tip şi, în cazul aparitiei reactiilor alergice, trebuie solicitata ingrijire medicala prompta.

***2.*** *Boala serului*

Boala serului şi reacţii asemănatoare bolii serului, care sunt reactii alergice de tip III întarziate, au fost observate la pacientii tratati cu anticorpi monoclonali umanizati, din care face parte omalizumab. De obicei, debutul a avut loc la 1-5 zile de la administrarea primei injectii sau a injectiilor ulterioare, şi dupa un tratament de lunga durata. Simptomele care sugereaza boala serului includ artrita/artralgii, eruptii cutanate (urticarie sau alte forme), febra şi limfadenopatie. Antihistaminicele şi corticosteroizii pot fi utili pentru prevenirea sau tratarea acestei afectiuni, iar pacientii trebuie sfatuiti sa raporteze orice simptome suspectate.

*3.Sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofilic*

Rar, pacienții cu astm sever pot prezenta sindrom hipereozinofilic sistemic sau vasculita granulomatoasa eozinofilica alergica (Sindrom Churg-Strauss), ambele fiind de obicei tratate cu corticosteroizi cu administrare sistemica.

tn cazuri rare, pacientii tratati cu medicamente antiasmatice, inclusiv omalizumab, pot prezenta sau dezvolta eozinofilie sistemica şi vasculita. Aceste evenimente sunt frecvent asociate cu reducerea tratamentului cu corticosteroizi administrati oral.

La aceşti pacienti, medicul trebuie sa fie atent la aparitia eozinofiliei marcate, eruptiilor vasculitice, agravarea simptomelor pulmonare, anomaliilor sinusurilor paranazale,complicatiilor cardiace şi/sau neuropatiei.

În toate cazurile severe ale tulburarilor sistemului imunitar mentionate mai sus trebuie avuta in vedere intreruperea administrarii omalizumab.

*4. Infestari parazitare (helminti)*

lgE pot fi implicate in raspunsul imunitar in cazul unor infestari helmintice. Este necesara prudenta la pacientii cu risc crescut de infestari helmintice, in special Tn cazul calatoriilor in zone in care infestarile helmintice sunt endemice.

ln cazul in care pacientii nu raspund la tratamentul anti-helmintic recomandat, trebuie avuta în vedere intreruperea tratamentului cu omalizumab.

*5. Omalizumab nu a fost studiat la pacientii cu sindrom hiperimunoglobulinic E sau aspergiloza bronhopulmonara alergica sau pentru profilaxia reactiilor anafilactice*, inclusiv a celor provocate de alergeni alimentari, dermatita atopica sau rinita alergica. Omalizumab nu este indicat pentru tratamentul acestor afectiuni.

6*. Tratamentul cu omalizumab nu a fost studiat la pacientii cu tulburari autoimune, conditii mediate de complexe imune sau cu insuficienta renala sau hepatica pre-existente*. Se recomanda prudenta atunci cand omalizumab este administrat la aceste populatii de pacienti.

7. Dupa inceperea tratamentului cu omalizumab, nu se recomanda intreruperea brusca a corticosteroizilor administrati sistemic sau inhalator. Reducerea dozei de corticosteroizi trebuie efectuata sub supravegherea directa a unui medic şi poate fi necesar ca aceasta sa fie efectuata gradat.

1. **Monitorizarea tratamentului:**

Evaluarea pacientului după 16 săptămâni de tratament printr-o evaluare globală a medicului specialist care se bazează pe (şi se justifică prin) compararea următorilor parametri cu valorile preexistente tratamentului cu omalizumab:

* controlul astmului printr-un chestionar ACT sau ACQ (anexele 3 şi 4);
* frecvenţa exacerbărilor severe;
* spirometrii minim 3 pe an

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

* răspuns favorabil complet (toate criteriile: ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct; ameliorarea sau menţinerea funcţiei pulmonare; lipsa exacerbărilor severe în ultimele 4 luni);
* răspuns parţial favorabil (cel puţin 1 criteriu de răspuns favorabil);
* răspuns nefavorabil sau agravare

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienţii cu răspuns favorabil (complet sau parţial) la 16 săptămâni de administrare de omalizumab.

Pentru pacienţii care vor continua tratamentul peste 16 săptămâni evaluarea va fi anuală după aceleaşi criterii ca mai sus, cu decizia de a continua tratamentul în cazul în care se menţine efectul favorabil iniţial.

1. **Criterii pentru intreruperea tratamentului**

**Intreruperea tratamentului cu Omalizumab**

* 1. decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Omalizumab, contrar indicaţiei medicale;
  2. decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Omalizumab în cazul intoleranţei la tratament sau efectului insuficient sau absent.

1. **Prescriptori**

Medicamentul poate fi prescris de către medicii din specialităţile pneumologie, pneumologie pediatrica, pediatrie, alergologie şi imunologie clinică.

**Anexa 1**

**Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori GINA 2024**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Adulți și adolescenți (> 12 ani)** | | | |
| **Corticosteroid inhalator** | **doză zilnică (mcg) (doza masurata)** | | |
| **Mica** | **Medie** | **Mare** |
| Beclometazonă dipropionat (pMDI,HFA, particule standard) | **200-500** | **500-1000** | **≥1000** |
| Beclometazonă dipropionat (pMDI HFA, particule ultrafine) | **100-200** | **200-400** | **≥400** |
| Budesonidă (DPI sau pMDI, HFA particule standard) | **200-400** | **400-800** | **≥800** |
| Ciclesonidă (pMDI, particule ultrafine HFA) | **80-160** | **>160-320** | **≥320** |
| Fluticazonă furoat (DPI) | **100** | | **200** |
| Fluticazonă propionat (DPI) | **100-250** | **250-500** | **≥500** |
| Fluticazonă propionat (pMDI, particule standard HFA) | **100-250** | **250-500** | **≥500** |
| Mometazonă furoat (DPI) | **Depinde de produs, Vezi prospectul** | | |
| Mometazonă furoat (pMDI, particule standard HFA) | **200-400** | | **>400** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani** | | | |
| **Corticosteroid inhalator** | **doză zilnică (mcg) (doza masurata)** | | |
| **Mica** | **Medie** | **Mare** |
| Beclometazonă dipropionat (pMDI,HFA, particule standard) | **100-200** | **200-400** | **≥400** |
| Beclometazonă dipropionat (pMDI HFA, particule ultrafine) | **50-100** | **100-200** | **≥200** |
| Budesonidă (DPI sau pMDI, HFA particule standard) | **100-200** | **200-400** | **≥400** |
| Budesonidă (nebulizator) | **250-500** | **500-1000** | **≥1000** |
| Ciclesonidă (pMDI, particule ultrafine HFA) | **80** | **>80 -160** | **≥160** |
| Fluticazonă furoat (DPI) | **50** | | **N/A** |
| Fluticazonă propionat (DPI) | **50-100** | **100-200** | **≥200** |
| Fluticazonă propionat (pMDI, particule standard HFA) | **50-100** | **100-200** | **≥200** |
| Mometazonă furoat (pMDI, particule standard HFA) | **100** | | **200** |

**Anexa 2**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Doze folosite în funcţie de masa corporală şi de nivelul IgE serice totale determinate anterior începerii tratamentului:**   * caractere normale pe fond alb - doza o dată la 4 săptămâni; * caractere bold pe fond alb - doza o dată la 2 săptămâni; * fond închis - nu se administrează. | | | | | | | | | | |
|  |  | | | | | | | | | |
| **Concentraţie iniţială IgE**  **(UI/ml)** | **Greutate corporală (kg)** | | | | | | | | | |
| > 20 - 25 | > 25 - 30 | > 30 - 40 | > 40 - 50 | > 50 - 60 | > 60 - 70 | > 70 - 80 | > 80 - 90 | > 90 - 125 | > 125 - 150 |
| > 30 - 100 | 75 | 75 | 75 | 150 | 150 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 |
| > 100 - 200 | 150 | 150 | 150 | 300 | 300 | 300 | 300 | 300 | 450 | 600 |
| > 200 - 300 | 150 | 150 | 225 | 300 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | **375** |
| > 300 - 400 | 225 | 225 | 300 | 450 | 450 | 450 | 600 | 600 | **450** | **525** |
| > 400 - 500 | 225 | 300 | 450 | 450 | 600 | 600 | **375** | **375** | **525** | **600** |
| > 500 - 600 | 300 | 300 | 450 | 600 | 600 | **375** | **450** | **450** | **600** |  |
| > 600 - 700 | 300 | **225** | 450 | 600 | **375** | **450** | **450** | **525** |  |  |
| > 700 - 800 | **225** | **225** | **300** | **375** | **450** | **450** | **525** | **600** |  |  |
| > 800 - 900 | **225** | **225** | **300** | **375** | **450** | **525** | **600** |  |  |  |
| > 900 - 1000 | **225** | **300** | **375** | **450** | **525** | **600** |  |  |  |  |
| > 1000 - 1100 | **225** | **300** | **375** | **450** | **600** |  |  |  |  |  |
| > 1100 - 1200 | **300** | **300** | **450** | **525** | **600** |  |  |  |  |  |
| > 1200 - 1300 | **300** | **375** | **450** | **525** |  |  |  |  |  |  |
| > 1300 - 1500 | **300** | **375** | **525** | **600** |  |  |  |  |  |  |

**Anexa 3**

**Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)-adulți și adolescenți**

|  |
| --- |
| **1. În ultimele 4 săptămâni, cât de mult timp v-a împiedicat astmul să faceţi la fel de multe lucruri ca de**  **obicei la serviciu, la școală sau acasă?**  Tot timpul Majoritatea timpului O parte din timp Puţin timp Niciodată  1 2 3 4 5 |
| **2. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați avut dificultăți de respirație?**  Mai mult de o data pe zi O dată pe zi De 3 - 6 ori pe săptămână O dată sau de două ori pe săptămână Deloc  1 2 3 4 5 |
| **3. În ultimele 4 săptămâni, cât de des v-ați trezit în timpul nopții sau mai devreme decât de obicei**  **dimineața, din cauza simptomelor astmului dvs. (respirație șuierătoare, tuse, respirație dificilă, apăsare**  **sau durere în piept)?**  4 sau mai multe nopți pe săptămână 2-3 nopți pe săptămână O dată pe săptămână O dată sau de două ori Deloc    1 2 3 4 5 |
| **4. În ultimele 4 săptămâni, cât de des ați utilizat medicația de criză, prin inhalator sau nebulizator?**  De 3 sau mai multe ori pe zi De 1 sau 2 ori pe zi De 2 sau 3 ori pe săptămână O dată pe săptămână sau mai puţin Deloc  1 2 3 4 5 |
| **5. Cum aţi evalua controlul pe care l-aţi avut asupra astmului dvs. în ultimele 4 săptămâni?**  Nu a fost controlat deloc Slab controlat Oarecum controlat Bine controlat Controlat pe deplin  1 2 3 4 5 |

**Interpretare**

25 - astm perfect controlat

20-24 – astm bine controlat

15-20 – astm parțial controlat

<15 – astm necontrolat

**Chestionar privind controlul astmului în copilărie pentru copii între 4 și 11 ani. (C-ACT)**

|  |
| --- |
| **1. Cum stai cu astmul azi?**  Foarte rău Rău Bine Foarte bine    0 1 2 3 |
| **2. Cât de mult te supără când când alergi, faci gimnastică sau faci sport?**  E o mare problemă, E o problemă E o mica problemă, Nu e o problemă  nu pot face ceea ce vreau și nu îmi place dar e în regulă      0 1 2 3 |
| **3. Tușești din cauza astmului?**  Da, tot timpul Da, cea mai mare parte a timpului Da, câteodată Nu, niciodată      0 1 2 3 |
| **4. Te trezești noaptea din cauza astmului?**  Da, tot timpul Da, cea mai mare parte a timpului Da, câteodată Nu, niciodată      0 1 2 3 |
| **5. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a avut copilul dumneavoastră simptome de astm în timpul zilei?**  Niciuna 1-3 zile 4-10 zile 11-18 zile 19-24 zile zilnic  5 4 3 2 1 0 |
| **6. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile a respirat șuierător copilul dumneavoastră în timpul zilei din cauza astmului?**  Niciuna 1-3 zile 4-10 zile 11-18 zile 19-24 zile zilnic  5 4 3 2 1 0 |
| **7. În ultimele 4 săptămâni, în câte zile s-a trezit noaptea copilul dumneavoastră din cauza astmului?**  Niciunul 1-3 zile 4-10 zile 11-18 zile 19-24 zile zilnic  5 4 3 2 1 0 |

**Interpretare:**

25 - astm perfect controlat

20-24 – astm bine controlat

15-20 – astm parțial controlat

<15 – astm necontrolat

**Anexa 4**

**Asthma Control Questionnaire®(ACQ)**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. În ultimele 7 zile, cât de des **v-ați trezit**, în medie,  noaptea, **din cauza astmului?** | 0 Niciodată  1 Rareori  2 De puține ori  3 De câteva ori  4 De multe ori  5 De foarte multe ori  6 Nu am putut să dorm din cauza astmului |
| 2. În ultimele 7 zile, cât de **grave au fost**, în medie,  **simptomele dvs. de astm**, când **v-ați trezit** dimineața? | 0 Nu am avut simptome  1 Simptome foarte slabe  2 Simptome slabe  3 Simptome moderate  4 Simptome destul de grave  5 Simptome grave  6 Simptome foarte grave |
| 3. În ultimele 7 zile, cât de limitat/ă ați fost, în general,  în **activitățile dvs**. din cauza astmului? | 0 Deloc limitat/ă  1 Foarte puțin limitat/ă  2 Puțin limitat/ă  3 Moderat limitat/ă  4 Foarte limitat/ă  5 Extrem de limitat/ă  6 Total limitat/ă |
| 4. În ultimele 7 zile, câtă **lipsă de aer** ați simțit, în  general, din cauza astmului? | 0 Deloc  1 Foarte puțină  2 Puțină  3 Moderată  4 Destul de multă  5 Multă  6 Foarte multă |
| 5. În ultimele 7 zile, cât timp ați avut, în general, **un**  **hârâit în piept?** | 0 Niciodată  1 Rareori  2 Puțin timp  3 O perioadă moderată de timp  4 Mult timp  5 Cea mai mare parte din timp  6 Tot timpul |
| 6. În ultimele 7 zile, câte **pufuri/inhalații** cu  bronhodilatator **cu acțiune pe termen scurt** (ex.  Ventolin/Bricanyl) ați folosit, în medie, în fiecare zi?  (*Dacă nu sunteți sigur/ă cum să răspundeți la această*  *întrebare, vă rugăm să cereți ajutor*) | 0 Deloc  1 1-2 pufuri/inhalații în cele mai multe zile  2 3-4 pufuri/inhalații în cele mai multe zile  3 5-8 pufuri/inhalații în cele mai multe zile  4 9-12 pufuri/inhalații în cele mai multe zile  5 13-16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile  6 Mai mult de 16 pufuri/inhalații în cele mai multe zile |

**Interpretare**

0.0 - 0.75 – total controlat

0.75 - 1.5 – parțial controlat

>1.5 – necontrolat”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 285, cod (L01XC33): DCI CEMIPLIMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 285, cod (L01XC33): DCI CEMIPLIMABUM**

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

**Indicația 1:** Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**Indicația 2:** Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CBCla sau CBCm), care prezintă progresie a bolii sau care nu tolerează un inhibitor al căii de semnalizare Hedgehog (IHH)

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**Indicația 3:** Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer/NSCLC) cu expresie PD-L1 în ≥ 50% din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, diagnosticați cu:

* NSCLC local avansat și care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard sau
* NSCLC metastazat

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

1. **Criterii de includere:**

**Indicația 1:**

* Varsta peste 18 ani
* Diagnostic de carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ
* Status de performanță ECOG 0 sau 1
* Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

**Indicația 2:**

* Varsta peste 18 ani
* Diagnostic de carcinom carcinom bazocelular metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla),
* Progresie a bolii sub tratatment cu inhbitori ai căi de semnalizare Hedgehog sau care prezintă intoleranță la inhibitori ai căii de semnalizare Hedgehog (IHH)
* Status de performanță ECOG 0 sau 1
* Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

**Indicația 3:**

* Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:

a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie concomitentă definitivă

b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic

* Expresie PD-L1 în ≥ 50% din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1 (pentru pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos care sunt / au fost fumători, NU este nevoie de efectuarea testărilor pentru identificarea modificărilor genetice ale EGFR, ALK sau ROS1)
* Status de performanță ECOG 0 sau 1
* Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

1. **Criterii de excludere** **indicația 1 și 2:**

* Transplant de organ
* Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru aceaste indicatii terapeutice (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
* Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
* Status de performanță ECOG ≥2
* Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doză mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent\*
* Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doză de >10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni\*
* Hepatită cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezinta contraindicații terapeutice doar în conditiile bolii active cu necesar terapeutic\*
* Sarcina și alăptarea

*\* Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse*

**Criterii de excludere indicația 3:**

* Pacienți care nu au fumat niciodată (<100 de țigări în cursul vieții)
* Mutații EGFR, translocații ALK, fuziuni ROS1, PD-L1 în <50% din celulele tumorale
* Transplant de organe
* Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru această indicatie terapeutică (nu reprezinta contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
* Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
* Status de performanță ECOG ≥2
* Boală intestițială pulmonară simptomatică\*
* Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doză mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent\*
* Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doză de >10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni\*
* Hepatită cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezinta contraindicații terapeutice doar în conditiile bolii active cu necesar terapeutic\*
* Sarcina și alăptarea

*\* Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni/condiții diverse*

**Criterii de continuare pentru toate indicațiile:**

* Raspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic
* In condițiile progresiei imagistice se poate continua terapia cu condiția unui beneficiu clinic
* Menținerea consimțământului pacientului

1. **Tratament si mod de administrare**

**Doza recomandată**

Doza recomandata este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute.

**Modificări ale dozei**

Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării (Tabelul 1)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate** | | | | |
| **Reacție adversăa** | **Severitateb** | **Modificare a dozei** | **Intervenție suplimentară** | |
| **Reacții adverse mediate imun** | | | | |
| Pneumonită | Gradul 2 | Se oprește temporar administrarea | Administrarea unei doze  inițiale de prednison de  1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei | |
| Se reia administrarea dacă pneumonita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent | | |
| Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă | Se întrerupe definitiv tratamentul | Administrarea unei doze  inițiale de prednison de  2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei | |
| Colită | Gradul 2 sau 3 | Se oprește temporar administrarea | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau  echivalent, urmată de scăderea dozei | |
| Se reia administrarea în cazul în care colita sau diareea se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent | | |
| Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă | Se întrerupe definitiv tratamentul | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei | |
| Hepatită | Gradul 2 cu AST sau ALT  >3 și ≤5×LSVN  sau  bilirubină totală >1,5 și  ≤3×LSVN | Se oprește temporar administrarea | Administrarea unei doze  inițiale de prednison de  1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei | |
| Se reia administrarea dacă hepatita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile ținițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid | | |
| Gradul ≥3 cu AST sau ALT  >5×LSVN  sau  Bilirubină totală >3×LSVN | Se întrerupe definitiv tratamentul | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei | |
| Hipotiroidism | Gradul 3 sau 4 | Se oprește temporar administrarea | Se inițiază tratamentul de substituție hormonală tiroidiană, după cum este  indicat din punct de vedere clinic | |
| Se reia administrarea atunci când hipotiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice | | |
| Hipertiroidism | Gradul 3 sau 4 | Se oprește temporar administrarea | Se inițiază tratamentul  simptomatic | |
| Se reia administrarea atunci când hipertiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice | | |
| Tiroidită | Gradul 3 sau 4 | Se oprește temporar  administrarea | Se inițiază tratamentul  simptomatic | |
| Se reia administrarea atunci când tiroidita revine la gradul 0 până la 1 sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice | | |
| Hipofizită | Gradul 2 până la 4 | Se oprește temporar administrarea | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau  echivalent, urmată de scăderea dozei și tratament de substituție  hormonală, după cum este indicat din punct de  vedere clinic | |
| Se reia administrarea dacă hipofizita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice | | |
| Insuficiență suprarenală | Gradul 2 până la 4 | Se oprește temporar administrarea | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau  echivalent, urmată de  scăderea dozei și terapie de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic | |
| Se reia administrarea dacă insuficiența suprarenală se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice | | |
| Diabet zaharat de tip 1 | Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie) | Se oprește temporar administrarea | Se inițiază tratamentul cu anti-hiperglicemiante, după cum este indicat din punct de vedere clinic | |
| Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice | | |
| Reacții adverse cutanate | Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3  sau  se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET) | Se oprește temporar administrarea | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de  scăderea dozei | |
| Se reia administrarea dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi | | |
| Gradul 4 sau SSJ sau NET  con | Se întrerupe definitiv tratamentul | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi | |
| Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib | Gradul 2 | Se oprește temporar administrarea | Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de  1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de  scăderea dozei | |
| Se reia administrarea dacă reacția cutanată sau alte reacții adverse mediate imun se ameliorează și se mențin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent | | |
| Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau  Gradul 2, recurentă | Se întrerupe definitiv tratamentul | Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de  1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de  scăderea dozei | |
| Nefrită însoțită de disfuncție renală | Valori crescute ale creatininei de gradul 2 | Se oprește temporar administrarea | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau  echivalent, urmată de  scăderea dozei | |
| Se reia administrarea dacă nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent | | |
| Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4 | Se întrerupe definitiv tratamentul | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei | |
| Alte reacții adverse  mediate imun  (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contra- gazdă, sindrom  Guillain-Barre, inflamație  la nivelul sistemului nervos central, | Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție | Se oprește temporar administrarea | Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la  2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei | |
| Se reia administrarea dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent | | |
| poliradiculoneuropatie | – Gradul 3, pe baza tipului | Se întrerupe definitiv tratamentul | | Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei |
| demielinizantă inflamatorie | de reacție sau gradul 4 |
| cronică, encefalită, | (excluzând |
| *miastenia gravis*, | endocrinopatii) |
| neuropatie periferică, |  |
| miocardită, pericardită, | – Toxicitate neurologică de |
| purpură trombocitopenică | gradul 3 sau 4 |
| imună, vasculită, artralgie,  artrită, astenie musculară, mialgie, polimialgie reumatică, sindrom | – Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 |
| tiroidită) | – Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă |
|  | – Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește  12 săptămâni (excluzând  endocrinopatii) |
|  | – Incapacitate de a scădea  doza de corticosteroid la  10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de  12 săptămâni |
| **Reacții asociate cu administrarea perfuzieia** | | | | |
| Reacție asociată cu  administrarea perfuziei | Gradul 1 sau 2 | Se întrerupe | | Se inițiază tratamentul  simptomatic |
| administrarea perfuziei | |
| sau se micșorează viteza  de administrare a perfuziei | |
| Gradul 3 sau 4 | Se întrerupe definitiv tratamentul | |

**Durata tratamentului** **pentru indicaţiile 1 și 2** – până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinica și/sau pacientul continuă sa aibă beneficiu clinic.

**Durata tratamentului** **pentru indicaţia 3** – până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile sau până la 108 săptămâni/27 de luni. Pacienții care prezintă boală progresivă pot continua tratamentul cu cemiplimab cu o completare de 4 cicluri de chimioterapie specifică histologiei până la o nouă progresie. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinica și/sau pacientul continuă sa aibă beneficiu clinic.

**Monitorizarea tratamentului:**

Evaluare imagistica periodică (CT sau RMN sau PET-CT în funcție de situație, decizia aparținând medicului curant). Interval de evaluare optim 3-6 luni.

**V. Criterii pentru intreruperea tratamentului:**

Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și /sau pacientul continuă sa aibă beneficiu clinic

1. **Efecte secundare**(toxice) nerecuperate
2. **Decizia medicului**
3. **Decizia pacientului**de a întrerupe tratamentul

**VI. Prescriptori**: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 343, cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 343, cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM**

**1. CANCER MAMAR**

1. **Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum)**
2. Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.
3. Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut (HER2 1+ la imunohistochimie sau HER2 2+ la imunohistochimie cu rezultat negativ la testare moleculara prin tehnici de hibridizare), cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante.

Aceaste indicații se codifică la prescriere prin codul 124 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

1. **Criterii de includere**

**Pentru indicatia prevazută la pct. I litera a):**

* Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
* Status de performanta ECOG 0-2.
* **Cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv** (scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)), care au primit anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

**Pentru indicatia prevăzută la pct.I litera b):**

* + Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
  + Status de performanta ECOG 0-2.
  + **Cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut (**status documentat de tumoră cu HER2 scăzut, definit printr-un scor IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-) cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul bolii avansate (determinări secundare la distanță sau recidivă pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante).

1. **Criterii de excludere/contraindicații** 
   * Sarcină/alăptare.
   * Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
   * Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită(pentru pacienții cu istoric sau diagnostic de BPI asimptomatica – tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant) .
   * Metastaze cerebrale instabile din punct de vedere clinic (care prezinta simptomatologie neurologica) – la aprecierea medicului curant. Prezenta / absenta tratamentului local anterior nu este un criteriu de excludere atata vreme cat metastazele cerebrale sunt stabile neurologic.
2. **Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.
3. **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (Trastuzumab Deruxtecanum ) și nu Trastuzumab sau Trastuzumab emtanzină.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, este recomandat să fie înregistrate (atât in documentele specifice farmaciei cât și în foaia de observație) numele și numărul lotului medicamentului administrat.

*Boală pulmonară interstițială/pneumonită*

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) și/sau pneumonită la utilizarea Trastuzumab Deruxtecanum. Au fost observate rezultate letale. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat tusea, dispneea, febra și/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de BPI/pneumonită. Dovezile de BPI/pneumonită trebuie investigate cu promptitudine. Pacienții cu suspiciune de BPI/pneumonită trebuie evaluați prin imagistică radiologică, preferabil folosind scanarea prin tomografie computerizată (CT). Trebuie avută în vedere consultarea unui medic pneumolog. Pentru BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1), se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 0,5 mg/kg și zi sau echivalent). Tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 și poate fi reluat conform instrucțiunilor. Pentru BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste), se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 1 mg/kg și zi sau echivalent) și se va continua timp de cel puțin 14 zile, după care se reduce treptat timp de cel puțin 4 săptămâni. Tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum trebuie oprit definitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste). Pacienții cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită și trebuie monitorizați cu atenție.

*Neutropenie*

În studiile clinice cu Trastuzumabum Deruxtecanum au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluție letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și înainte de administrarea fiecărei doze, precum și conform indicațiilor. În funcție de severitatea neutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Trastuzumab Deruxtecanum.

*Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng*

Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapiile anti-HER2. Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziție multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumabum Deruxtecanum și la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

*Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă*

Deoarece metabolizarea și excreția biliară reprezintă căile principale de eliminare ale inhibitorului topoizomerazei I, DXd, Trastuzumabum Deruxtecanum trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

*Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune*

Administrarea concomitentă cu ritonavir, un inhibitor al OATP1B, CYP3A și gp P, sau cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A și gp P, nu a avut ca rezultat nicio creștere semnificativă clinic (aproximativ 10-20%) a expunerilor la Trastuzumabum Deruxtecanum sau la inhibitorul topoizomerazei I. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de Trastuzumabum Deruxtecanum cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P.

*Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă* trebuie verificată înainte de începerea administrării Trastuzumabum Deruxtecanum . Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză.

Bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Trastuzumabum Deruxtecanum și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Trastuzumabum Deruxtecanum poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să acționeze cu prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă fatigabilitate, cefalee sau amețeală în timpul tratamentului cu Trastuzumab Deruxtecanum.

1. **Schema terapeutică**

Doza recomandată de Trastuzumabum Deruxtecanum este de 5,4 mg/kg administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului.

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Trastuzumabum Deruxtecanum pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.

*Premedicație*

Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT3 și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat), pentru prevenirea stărilor de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie.

*Doză întârziată sau omisă*

Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza și cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.

*Modificarea dozei*

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu Trastuzumab Deruxtecanum, conform recomandarilor din RCP.

***Doza nu trebuie crescută din nou, după ce s-a efectuat o reducere a dozei.***

*Modificările dozei în contextul reacțiilor adverse*

1. *Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită*

* *BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1):*
* Se întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:
* dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza;
* dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel.

− Se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită.

* *BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste):* 
  + Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum;
  + Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită.

1. *Neutropenie*

* Gradul 3 (sub 1,0-0,5 × 109 /l) – se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.
* Gradul 4 (sub 0,5 × 109 /l):
  + Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin;
  + Se va reduce doza cu un nivel.
* Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de 1,0 × 109 /l și temperatură mai mare de 38,3 °C sau temperatură susținută de 38 °C sau mai mare, timp de peste o oră:
  + Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare;
  + Se va reduce doza cu un nivel.

1. *Fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută*

* FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20% – se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.
* FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mică de 10%:
  + Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum;
  + Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni.
* FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%:
  + Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum;
  + Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a recuperat la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum. Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va relua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum la aceeași doză.
* FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mare de 20%:
  + Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
  + Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică – se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

1. **Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului** 
   * La progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
   * Sarcina/alăptare.
   * Reactii adverse severe – BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.
   * Decizia medicului oncolog curant.
   * Decizia pacientului.
2. **Monitorizare:** 
   * Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
   * Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.
3. **Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală.

**2. CANCER GASTRIC**

1. **Indicaţie (face obiectul unui contract cost-volum):**

Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două scheme de tratament, incluzând trastuzumab și care au înregistrat progresie în timpul tratamentului cu trifluridină/tipiracil, sau pentru care tratamentul cu trifluridină tipiracil nu este considerat adecvat.

Aceaste indicație se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

1. **Criterii de includere**

* Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
* Status de performanță ECOG 0-2.
* Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv[scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)],

Pacienți care au primit anterior cel puțin 2 scheme de tratament, incluzând trastuzumab și care au înregistrat progresie în timpul tratamentului cu trifluridină/tipiracil, sau pentru care tratamentul cu trifluridină tipiracil nu este considerat adecvat.

1. **Criterii de excludere/contraindicații**

* Sarcină/alăptare.
* Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
* Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (pentru pacienții cu istoric sau diagnostic de BPI asimptomatică – tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant).
* Metastaze cerebrale active (la aprecierea medicului curant).
* Adenocarcinom gastric sau al JGE fără expresie HER, sau HER2 negativ

1. **Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.
2. **Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare – a se vedea subpct. V de la cancer mamar**
3. **Schema terapeutică**

Doza recomandată de Trastuzumabum Deruxtecanum este de 6,4 mg/kg corp administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la fiecare 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), conform instrucţiunilor din RCP produsului .

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare pot fi administrate ca perfuzii cu durata de 30 minute.

*Premedicație*

Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT3 și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie.

*Doză întârziată sau omisă*

Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza și cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.

*Modificarea dozei*

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu trastuzumab Deruxtecanum, conform recomandarilor din RCP.

***Doza nu trebuie crescută din nou, după ce s-a efectuat o reducere a dozei.***

1. **Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului** 
   * La progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
   * Sarcina/alăptare.
   * Reactii adverse severe – BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.
   * Decizia medicului oncolog curant.
   * Decizia pacientului.
2. **Monitorizare** 
   * Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
   * Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.
   * Hemoleucograma completa trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului și înainte de administrarea fiecărei doze.
3. **Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală.”
4. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 364, cod (A10BK01): DCI DAPAGLIFLOZINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 364, cod (A10BK01): DCI DAPAGLIFLOZINUM**

1. **Indicația terapeutică**

**Tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi**

1. **Criterii pentru includerea unui pacient în tratament**
2. **Criterii de includere în tratament**

Inițierea terapiei cu dapagliflozinum este indicată pentru pacienții adulți cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat tip 2, care primesc tratament nefroprotector standard (inhibitori ai SRAA: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorului angiotensinei, în doza maximă tolerată\* și care prezintă:

1. eRFG 25-60 ml/min1.73 m2 indiferent de nivelul albuminuriei\*\*
2. eRFG 60-75 ml/min/1.73 m2 și raport albumină urinară/creatinină urinară (RACu) ≥ 22.6 mg/mmol (sau ≥ 200 mg/g).
3. eRFG > 75 ml/min/1.73 m2 și raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 3.39 mg/mmol (sau ≥30 mg/g) , dar < 22.6 mg/mmol (sau < 200 mg/g).

\*La pacienții cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat de tip 2, care nu pot primi tratament nefroprotector standard deoarece prezintă contraindicații sau intoleranță la inhibitori ai SRAA, se mențin aceleași criterii de eRFG și albuminurie.

\*\*La pacienții cu RFGe între 25 și 60 ml/min/1.73m2 nu este necesară determinarea raportului albumină urinară/ creatinină urinară, pentru inițierea tratamentului cu dapagliflozin.

1. **Criterii de excludere**
   * Vârsta sub 18 ani;
   * Diabet zaharat tip I sau cu risc mare de ceto-acidoză euglicemică;
   * RFGe <25 ml/minut la momentul inițierii tratamentului;
   * Sarcină și alăptare;
   * Infecții active ale tractului urinar;
   * Pacienți cu boală polichistică hepato-renală autozomal dominantă;
   * Pacienți cu transplant renal;
   * Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți;
   * Afecțiuni ereditare rare: intoleranța la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

**III. Tratament**

**Doze și mod de administrare**

Doza recomandată de dapagliflozinum este de 10 mg, administrată o dată pe zi, pe cale orală, în orice moment al zilei, cu sau fără alimente. Tratamentul este cronic.

Ajustarea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă. De asemenea, în caz de post prelungit, hipovolemie, intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute, tratamentul trebuie întrerupt temporar (vezi IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

**Contraindicații**

Dapagliflozinum este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

**IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

|  |  |
| --- | --- |
| − | Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum pacienților cu Boală cronică de rinichi și diabet zaharat de tip 1 (risc de ceto-acidoză euglicemică). |
| − | Utilizarea dapagliflozinum în tratamentul Bolii cronice de rinichi nu necesită ajustarea dozei în funcție de RFGe. |
| − | Tratamentul cu dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFGe ≥25 ml/min/1,73 m2. Din cauza experienței clinice limitate, nu se recomandă inițierea tratamentului la pacienții cu RFGe <25 ml/min/1,73 m2. Însă, tratamentul cu dapagliflozinum nu trebuie întrerupt daca RFGe scade sub 25 ml/min/1.73m2 și poate fi continuat până la momentul inițierii unei terapii de substituție a funcției renale (dializă sau transplant renal). |
| − | Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea unei doze inițiale de 5 mg pe zi. Dacă aceasta este bine tolerată, doza poate fi crescută la 10 mg pe zi. |
| − | La vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. |
| − | Dapagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de ceto-acidoză euglicemică. Ceto-acidoza euglicemică este produsă de deficitul de hidrați de carbon care induce scăderea insulinei și creșterea glucagonului circulant, rezultând lipoliză, creșterea acizilor grași liberi în plasmă și, consecutiv, a corpilor cetonici. Deoarece riscul de cetoacidoză euglicemică crește în caz de post prelungit, afecțiuni medicale acute, intervenții chirurgicale majore, pacienții vor fi instructați ca în aceste situații să întrerupă temporar tratamentul și să consulte medicul. Dacă există suspiciune de ceto-acidoză euglicemică diabetică, tratamentul cu dapagliflozinum se întrerupe imediat. |
| − | Dapagliflozinum crește natriureza și eliminarea de apă pe cale urinară. De aceea, se utilizează cu prudență la pacienții cu Boală cronică de rinichi și risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor situații care pot duce la depleție volemică – afecțiuni acute febrile, diaree, vărsături, intervenții chirurgicale majore, pregătire pentru investigații endoscopice sau imagistice - pacienții vor fi instructați să consulte medicul. În aceste cazuri, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, prin examen clinic, măsurarea presiunii arteriale inclusiv în ortostatism, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți serici) și întreruperea temporară a administrării. Din același motive, asocierea diureticelor sau modificarea dozelor de diuretice impune precauții. |
|  |
| − | Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea dapagliflozinum și se va institui tratamentul specific. |
| − | Dacă pacientul dezvoltă infecții ale tractului urinar (cistite acute, prostatite acute, pielonefrite acute etc.), se recomandă oprirea temporară a Dapagliflozinum până la rezolvarea episodului acut. Oportunitatea și momentul reluării tratamentului cu Dapagliflozinum sunt decizii care aparțin medicului specialist nefrolog, în fiecare caz în parte, în funcție de indicații și contraindicații. |

**Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă va fi luată în funcție de indicații și contraindicații, de către medicul specialist nefrolog (vezi IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare și V. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și eficacității terapeutice).

**V. Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și eficacității terapeutice**).

Monitorizarea se realizează în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici:

a. Siguranța tratamentului:

− Clinic: toleranță individuală, semne / simptome de reacție alergică;

− Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic.

Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum.

Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum și periodic în timpul tratamentului (cel puțin anual), precum și înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

b. Eficacitatea tratamentului:

− Clinic: ameliorarea simptomatologiei;

− Paraclinic: RFGe și RACU.

**VI. Prescriptori**

Inițierea prescrierii de Dapagliflozinum pentru tratamentul Bolii cronice de rinichi se va face de către medii cu specialitatea nefrologie, conform protocolului terapeutic și al ghidului în vigoare.

Continuarea tratamentului poate fi efectuată și de către medicii cu specialitatea medicină internă sau specialitatea medicină de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală eliberată de medicul nefrolog. Însă, dacă apar evenimente intercurente acute sau care impun precauții în administrare, este necesară reevaluarea de către medicul specialist în nefrologie pentru stabilirea indicației de continuare, respectiv de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozinum.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR** **se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 10 cod (L002G): SCLEROZA MULTIPLĂ - TRATAMENT IMUNOMODULATOR**

**I. Definirea afecțiunii:**

Terapia imunomodulatoare a pacienţilor cu scleroză multiplă trebuie să se desfăşoare - aşa cum prevăd şi recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secţii de neurologie, respectiv neurologie pediatrica, în care medicii specialişti şi primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competenţa şi experienţa necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii şi controlul reacţiilor secundare în această patologie, aflate în unităţi medicale în care există dotările cu aparatura de investigaţii necesară realizării acestor activităţi specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secţii de neurologie au fost elaborate, şi vor fi periodic revizuite şi adaptate cerinţelor ghidurilor internaţionale, de către Comisiile de Neurologie si Neurologie Pediatrica ale Ministerului Sănătăţii. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul ţării, şi să fie într-un număr suficient de mare pentru a-şi desfăşura activitatea în condiţii optime, iar pacienţii cu această afecţiune din orice parte a ţării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr şi una dintre cele mai invalidante afecţiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienţi la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar si copii în perioada de dezvoltare având deci implicaţii socio- economice semnificative dar şi determinând o alterare severă a calităţii vieţii acestor pacienţi. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată şi la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluţiei bolii eficient aprobat în acest moment la pacienţii diagnosticaţi cu scleroză multiplă, pe plan intern şi internaţional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienţi:

* Sindromul clinic izolat (CIS);
* Forma cu recurenţe şi remisiuni;
* În stadiile iniţiale ale formei secundar progresive;
* Pentru recurenţele care pot să apară în formele progresive de boală;
* Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internaţional).

Acest tip de tratament este unul de prevenţie secundară a invalidităţii severe (fizice şi mintale) la pacienţii cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecţiune nu există în prezent un tratament curativ.

Studiile cost-eficienţă au evidenţiat 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 şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puţin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât şi s.c., pentru glatiramer acetat şi pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluţiei bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se iniţiază în formele mai avansate de boală.

Studiile şi publicaţiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este iniţiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar şi în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanata

(<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>) şi interferonul beta 1b (de la 12 ani).

Iniţierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticaţi cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor şi progresia bolii către acumularea disabilităţii, permiţând dezvoltarea psiho-motorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticaţi la vârstă mică cu scleroză multiplă, şi implicit o calitate bună a vieţii.

**II. Criteriile de includere a pacienţilor 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 şi spaţiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic);
* Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament la sfârşitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
* Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, la sfârşitul studiului, sau pacienţii incluşi în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii iniţiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

**III. Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia**:

* Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
* Contraindicaţii determinate de comorbidităţi asociate:
* tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă1);
* afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecţie HIV.
* Intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
* Contraindicaţii determinate de condiţii fiziologice2);
* sarcina în evoluţie (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 şi actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - referințe mai jos);
* alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).
* Imobilizare definitivă la pat (EDSS ≥ 8);
* Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (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 situaţie 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 şi stabilizarea efectelor acesteia.
* Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo- ftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi 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 iniţia 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.

1) În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); aceşti pacienţi pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, natalizumab sau alţi agenţi cu mecanism de acţiune similar.

2)În situaţii speciale în care se consideră că beneficiul pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt sau nou-născut, glatiramerul acetat 20 mg sau alte imunomodulatoare menţionate în Ghidul din 2018 al EAN/ECTRIMS ar putea fi administrate pe parcursul sarcinii şi alăptării, deoarece în conformitate cu RCP, nu au fost înregistrate date de toxicitate materno-fetală (referințe mai jos).

Acest protocol terapeutic pentru România îşi însuşeşte în integralitatea lor RECOMANDĂRILE GHIDULUI EAN/ECTRIMS 2018 pentru cazurile de sarcină asociată sclerozei multiple:

* Trebuie adus la cunoştinţa femeilor cu potenţial gestaţional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepţia cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS şi RCP produs.
* Pentru femeile care îşi 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 şi în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii şi alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.
* Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuşi să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:
* se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuţie completă privind potenţialele implicaţii ale acestei decizii;
* tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opţiune 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 concepţiei.

**IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator**

Medicul curant poate alege de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de SM şi complianţa 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 farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interşanjabile deşi au acelaşi DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA şi FDA pentru definiţia genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod, Ofatumumab sau Ozanimod

Pentru varsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de boală şi stadiul evolutiv şi în funcţie 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 farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alti glatiramoizi).

În situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos) se poate utiliza şi la copii Natalizumab, Teriflunomidum, Peginterferon beta 1a.

Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec 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 evoluţia clinică o impune)
* evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)
* evidenţa anuală a numărului de recăderi clinice
* examen IRM cerebral anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicaţia)

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

La pacienţii trataţi, cu evoluţie favorabilă stabilă şi fără reacţii adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

**V. Întreruperea temporară a tratamentului**

* În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există şi excepţii - referințe mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.
* Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienţii cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puţin cu două luni înainte de concepţie.
* În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie iniţiată imediat.
* Eşecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:
* Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei actuale;
* Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
* Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;
* Agravarea treptată a dizabilităţii fără apariţia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
* Progresia continuă a dizabilităţii timp de un an, în absenţa puseelor şi semnelor IRM care nu răspund la medicaţia imunomodulatoare;
* Reacţii adverse severe.

În caz de eşec al tratamentului imunomodulator, se iau în considerare:

* Întreruperea tratamentului imunomodulator;
* Schimbarea medicamentului imunomodulator.

Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situaţii:

* sub tratament pacientul face cel puţin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral şi spinal evidenţiază cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puţin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
* boala are o progresie continuă sub tratamentul iniţial.

Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiţii:

* pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puţin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puţin un puseu sub medicaţie la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) şi cel puţin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puţin 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

**VI. Prescriptori**

Medicii din specialitatea neurologie din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă.

Medicii din specialitatea neurologie pediatrică din centrele nominalizate pentru derularea programului naţional al bolilor neurologice - scleroza multiplă

**CLASE DE MEDICAMENTE**

**INTERFERON BETA 1b** (medicamentele biologice corespunzătoare comercializate aprobate în România pentru acest DCI sunt identice ca indicaţii, doze şi mod de administrare).

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);

Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

**Doze şi mod de administrare:**

Flacoane de 1 ml a 250 micrograme (8 milioane UI/doză), 1 dată la 2 zile, subcutanat.

La copii cu Scleroza Multipla, începând cu varsta de 12 ani se administreaza flacoane de 250 micrograme, astfel: se va incepe cu ¼ flacon, primele 3 administrari, apoi ½ flacon, urmatoarele 3 administrari, ¾ flacon urmatoarele 3 administrari, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.

**INTERFERON BETA 1a cu administrare intramusculară**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);

Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multipla de la varsta de 12 ani

**Doze şi mod de administrare:**

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringa preumplută poate fi realizată prin iniţierea tratamentului cu creşteri ale dozei cu ¼ pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

**Observaţie:** prezintă uneori avantajul unei mai bune complianţe datorită frecvenţei mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenţie în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienţii foarte tineri.

**INTERFERON BETA 1a cu administrare subcutanată**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;

Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;

Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluţie progresivă.

Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, peste 2 ani, conform RCP <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240319162242/anx_162242_ro.pdf>

**Doze şi mod de administrare:**

44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.

La pacienţii cu varsta între 12 şi 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; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana.

La pacientii cu varsta intre 2 si 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/administare, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana.

**GLATIRAMER ACETAT**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea 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_12772_29.11.19.pdf>)

**Doze şi mod de administrare** (cu aceleaşi indicaţii indiferent de medicamentul utilizat, în funcţie de preferinţă şi toleranţa 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.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

**Observaţii:**

Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice şi medicale.

Se poate recomanda acest medicament preferenţial pentru pacienţii la care există semne clinice şi imagistice de pierdere axonală şi atrofie 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 acelaşi DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA şi 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**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi 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 în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrica

**Doze şi mod de administrare:**

Peginterferon beta 1a se administrează subcutanat. Doza recomandată este de 125 micrograme o dată la 14 zile.

Pentru a limita reacţiile 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 distanţă de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.

La distanţă 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 iniţiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conţine 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme şi 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

**Contraindicaţii şi precauţii:**

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienţilor cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienţii asociaţi.

Siguranţa şi eficienţa Peginterferon - beta - 1a la populaţia cu vârste < 18 ani şi > 65 de ani nu este cunoscută.

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienţii cu insuficienţă renală. Siguranţa administrării acestui medicament la pacienţii cu insuficienţă 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

Cele mai frecvente reacţii adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacţiile cutanate la locul injectării şi sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralgii şi cefalee ce survin la câteva ore după administrare\*.

\*adaptat după: Kolb-Maurer et al. "An update on Peginterferon beta-1a Management în Multiple Sclerosis: results from an interdisciplinary Board of German and Austrian Neurologists and Dermatologists"- BMC Neurology - 2019, 19:130 şi RCP Peginterferon - beta - 1a)

Pentru a diminua riscul de apariţie a reacţiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

Instruirea atentă a pacienţilor cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a

Încălzirea soluţiei de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare

Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

În cazul apariţiei eritemului la locul de injectare, se recomandă:

Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)

Aplicarea de creme ce conţin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului şi eritemului)

În cazul apariţiei eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrare preparate topice cu corticosteroizi

În ceea ce priveşte sindromul pseudo-gripal, se recomandă:

Informarea pacienţilor cu privire la posibilitatea apariţiei acestor manifestări clinice şi la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul şi severitatea acestor simptome.

Titrarea dozei la iniţierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariţie a acestor simptome.

Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariţia sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

Explorări paraclinice necesare înainte de iniţierea tratamentului

Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamaţie, TSH, test de sarcină (pentru pacienţii de sex feminin)

Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienţilor

Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la iniţierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcţie de particularităţile individuale ale pacientului.

TSH - periodic

Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru managementul pacienţilor cu scleroză multiplă

**TERIFLUNOMIDUM**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5 şi la pacienţii cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spaţiu şi timp evidenţiate prin IRM cerebral şi spinal;

se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacientii pediatrici, daca nu au raspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, dupa o analiza atenta beneficiu-risc

**Doză şi mod de administrare:**

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

La copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată depinde de greutatea corporală (<https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_ro.pdf>)

Copii şi adolescenţi cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.

Copii şi adolescenţi cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.

Copiii şi adolescenţii care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuţi la doza de 14 mg o dată pe zi.

Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

**Observaţii:**

Nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază 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 precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătăţire 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 numărătoarea diferenţiată a leucocitelor şi a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

Tensiunea arterială, ALT, GPT; hemoleucograma completă trebuie efectuată pe baza semnelor şi simptomelor (ex. de infecţii) din timpul tratamentului.

Pentru procedura de eliminare accelerate (se foloseste în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenţionează 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 concentraţiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, şi se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentraţie plasmatică mai mică de 0,02 mg/l şi momentul unei concepţii planificate.

**NATALIZUMAB**

**Indicaţia terapeutică**

Natalizumabum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR), foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți:

Pacienții cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare, sau

Pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadoliniu la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

**Criterii de includere:**

Indicaţii la iniţierea terapiei:

Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi şi 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 puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) şi nu la scorul EDSS.

Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluţie rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidenţiate la IRM craniană, sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).

Copii cu Scleroza Multipla, ca medicatie de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au raspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicatie (doar atunci cand forma de boala este foarte activa de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic si imagistic).

**Doze şi mod de administrare:**

300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

300 mg/doza, o administrare la 6 saptamani in perfuzie i.v. cu durata de 1 ora.

300 mg/doza sc. sub forma a 2 injecții de 150 mg la 30 min interval în locuri distincte de injectare

Intr-o analiză retrospectivă, specificată în prealabil, din SUA, a pacienților anti-JCV pozitivi, aflaţi în tratament cu Tysabri administrat intravenos (registrul TOUCH), a fost comparat riscul de LMP între pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele aprobate și pacienți tratați cu dozele administrate în intervalele prelungite intervale de administrare medii de aproximativ 6 săptămâni

Analiza a demonstrat o reducere a riscului de LMP la pacienții tratați cu EID (rata riscului = 0,06, IÎ 95% al ratei riscului = între 0,01 și 0,22).

2 seringi x 150 mg preumplute la 4 saptamani, SC. Doza care se administrează este de 300mg. Indicațiile, precauțiile și monitorizarea pacienților sunt superpozabile cu Natalizumab 300mg administrare i.v. (vezi mai sus). A doua injecție s.c. trebuie să fie administrată nu mai târziu de 30 de minute după prima injecție; la o distanță mai mare de 3 cm de locul de administrare a primei injecții. Locurile de administrare ale injecției subcutanate sunt coapsa, abdomenul sau partea posterioară a brațului. Injecția nu trebuie să fie administrată într-o zonă a corpului unde pielea prezintă orice fel de iritaţii, eritem, echimoze, infecţii sau cicatrici.

Administrarea trebuie să fie efectuată într-un serviciu medical avizat, iar pacienții trebuie să fie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor timpurii de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

Pacienții trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării. Pacienții neexpuși anterior la natalizumab trebuie să fie supravegheați în timpul administrării injecțiilor subcutanate și timp de 1 oră ulterior pentru depistarea semnelor și simptomelor reacțiilor la injectare, inclusiv a hipersensibilizării, pentru primele 6 doze de natalizumab. Pentru pacienții cărora li se administrează în prezent natalizumab și li s-au administrat deja cel puțin 6 doze, timpul de observație de 1 oră după administrarea injecției poate fi redus sau eliminat pentru injecțiile subcutanate ulterioare, conform deciziei clinice, dacă pacienții nu au prezentat nicio reacție la injectare.

Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la minimum 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.

La copii doza este 3-5 mg/kg (maxim 300 mg/ doza) o data la 4 luni - în perfuzie iv (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

**Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

La pacienții cu risc crescut de infecții produse de germeni condiționat patogeni, inclusiv pacienții imunocompromiși (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromiși prin tratamente anterioare).

Asocierea cu alte TMB.

Malignități active cunoscute, cu excepția pacienților cu carcinom bazocelular cutanat.

**Observaţii:**

Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la iniţierea tratamentului;

Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de iniţierea tratamentului, la 2 ani după iniţierea tratamentului, sau ori de câte ori situaţia clinică şi/sau imagistică o impune; la cei cu index iniţial 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 şi imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:

* leucoencefalopatie multifocală progresivă;
* infecţii, în special cu germeni condiţionat patogeni;
* insuficienţă hepatică;
* reacţii de hipersensibilitate.

Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei și posibila revenire a activității bolii după oprirea medicamentului.

După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potențialului de beneficiu și risc. Pacienții trebuie să fie informați din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra medicamentul și prezența de anticorpi anti-virusul John Cunningham (JCV).

Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populații.

Siguranța și eficacitatea acestui medicament în asociere cu alte imunosupresoare și tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate crește riscul de infecții, inclusiv infecții produse de microbi condiționat patogeni și este contraindicată.

Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conștient că natalizumab rămâne în sânge și are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab.

**ALEMTUZUMABUM**

**Observaţie:** Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

Pacienţii adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice şi/sau imagistice, respectiv:

1. Pacienţi, netrataţi anterior (naivi), cu cel puţin două recăderi invalidate în ultimul an (cel puţin 2 pusee în ultimii doi ani din care cel puţin un puseu în ultimele 12 luni) şi cu cel puţin o leziune IRM - captantă de contrast pozitivă sau creşterea semnificativă a încărcăturii lezionale T2 comparativ cu un examen IRM anterior recent.

2. Pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală, prezentând cel puţin un puseu în anul precedent, la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală şi cel puţin 9 leziuni T2 - hiperintense sau cel puţin o leziune captantă de contrast pozitivă la examenul IRM.

**Doze şi mod de administrare:**

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranţei la pacienţi, de la iniţierea tratamentului şi 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 iniţiale de tratament şi a unui număr de până la 2 cicluri suplimentare de tratament, dacă este necesar.

Terapia iniţială 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 pacienţii cu activitatea SM definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

**Observaţii:**

Pacienţii eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicaţie înaintea administrării şi tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)

La pacienţii cu SM trataţi recent cu beta-interferon şi/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienţii aflaţi 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 exista leucopenie se va aştepta 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 apariţia semnelor precoce ale unei afecţiuni autoimune, inclusiv a purpurei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

**Siguranţă:**

Pacienţilor trataţi cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului şi ghidul pentru pacient, iar aceştia trebuie informaţi despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

În data de 11 aprilie 2019, EMA a iniţiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI Alemtuzumabum în indicaţia aprobată. În perioada în care se desfăşoară această analiză:

* Tratamentul pacienţilor noi trebuie iniţiat numai la adulţi cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet şi adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluţiei bolii (DMT) sau la pacienţi adulţi cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.
* Pacienţii aflaţi în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizaţi din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de iniţierea tratamentului şi periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcţiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei şi instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.
* Funcţia hepatică trebuie evaluată înainte de iniţierea tratamentului şi pe parcursul acestuia.
* În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacţii mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.
* Pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite imediat asistenţă medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

**OCRELIZUMABUM**

**Observaţie:** Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicaţii terapeutice la iniţierea terapiei**

1. Tratamentul pacienţilor adulţi cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează: 1) pacienţi adulţi cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau 2) pacienţi adulţi trataţi 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.

**Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie iniţiat şi supravegheat de către un medic specialist cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecţiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacţiilor adverse severe, cum sunt reacţiile legate de administrarea perfuziei (RAP) sau de reacţiile asociate cu injectarea (RAI).

**Premedicaţia pentru reacţiile asociale perfuziei**

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvenţa şi 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 premedicaţie şi a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

**Premedicaţia pentru reacţiile asociale injectiei (RAI) subcutanate**

Următoarele două medicamente se vor administra cu puţin timp înainte de fiecare injecţie cu ocrelizumabum, pentru a reduce riscul de reacţii locale şi sistemice asociate cu injectarea, reacţii asociate injectării (RAI):

* dexametazonă oral, in doză de 20 mg (sau un echivalent, conform scalei de echivalenta a produselor cortizonice)
* antihistaminic cu administrare orală (de exemplu, desloratadină sau un echivalent)

Poate fi luată în considerare administrarea ca premedicaţie şi a unui antitermic (de exemplu, paracetamol), cu scurt timp înainte de fiecare administrare.

**1) Administrare prin perfuzie.**

**Doza iniţială**

Doza iniţială 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 şase luni după prima perfuzie cu doza iniţială. Trebuie menţinut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

**Observaţii:**

*Înainte de administrarea perfuziei:*

* - Abordarea terapeutică a reacţiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacţiilor severe cum sunt reacţii asociate perfuziei (RAP) grave, reacţii de hipersensibilitate şi/sau reacţii 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 şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluşi în studii pacienţi cu antecedente de insuficienţă cardiacă congestivă (clasele III şi IV New York Heart Association).
* - Premedicaţie: pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP.

*Pe durata administrării perfuziei:*

La pacienţii care prezintă simptome pulmonare severe, cum sunt bronhospasm sau acutizare a astmului bronşic, trebuie luate următoarele măsuri:

* - întreruperea imediată şi permanentă a perfuziei
* - administrarea de tratament simptomatic
* - monitorizarea pacientului până la remiterea simptomelor pulmonare, deoarece ameliorarea iniţială a simptomelor poate fi urmată de deteriorare.

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferenţiat de o RAP în ceea ce priveşte simptomele. Dacă se suspectează o reacţie de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat şi permanent.

*După administrarea perfuziei:*

* - Pacienţii trataţi cu Ocrelizumab trebuie supravegheaţi pentru orice simptom de RAP timp de cel puţin o oră după terminarea perfuziei.
* - Medicii trebuie să avertizeze pacienţii cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

**2) Administrare prin injectie subcutanata**

**Doza iniţială**

Doza recomandată este de 920 mg (23ml); se administreaza in priza única atat doza initiala cat si dozele ulterioare (nu este necesară divizarea dozei iniţiale sau a dozelor ulterioare în administrări separate).

**Dozele ulterioare**

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure injectii subcutanate cu doza de 920 mg (23ml), la interval de 6 luni. Trebuie menţinut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

In cazul in care se omite o doza, aceasta trebuie administrata cat mai curand posíbil si nu se asteapta pana la urmatoarea doza planificata.

Ocrelizumabum 920 mg soluţie injectabilă nu este destinat administrării pe cale intravenoasă şi trebuie întotdeauna administrat prin injectare subcutanată, de către un cadru medical instruit. La 6 luni de la ultima doza administrata iv se poate administra prima doza de ocrelizumabum sc.

Este important să fie verificate etichetele medicamentului pentru a fi siguri că pacientului i se administrează forma farmaceutică corectă (intravenoasă sau subcutanată) pe calea de administrare corectă, conform prescrierii.

Pacienţii pot începe tratamentul fie cu ocrelizumab administrat intravenous sau subcutanat și pacienţii trataţi în mod curent cu ocrelizumab pe cale intravenoasă pot continua tratamentul cu ocrelizumab intravenos sau pot trece la Ocrelizumabum 920 mg soluţie injectabilă.

**Observatii:**

Ocrelizumabum soluţie injectabilă trebuie întotdeauna administrat de către un cadru medical instruit, intr-un centru medical acreditat pentru ingrijirea pacientilor cu SM. La administrarea dozei iniţiale se recomandă monitorizarea după injectare cu acces la support medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacţiilor, cum sunt reacţiile asociate injectării (RAI), timp de cel puţin o oră după injectare. În cazul dozelor ulterioare, necesitatea monitorizării pacientului după injectare sunt la latitudinea medicului curant.

**Vaccinari:**

Se recomandă ca pacienţii trataţi cu Ocrelizumabum să fie vaccinaţi cu vaccinuri împotriva gripei sezoniere care conţin virusuri inactivate. ( cu respectarea ghidului de vaccinare a pacientilor cu SM publicat de EAN)

Medicii trebuie să evalueze statusul imunitar al pacienţilor, în cazul cărora se ia în considerare tratamentul cu Ocrelizumabum. Pacienţii care necesită vaccinare trebuie să finalizeze imunizarea cu cel puţin 6 săptămâni înainte de iniţierea tratamentului cu Ocrelizumabum.

**Contraindicaţii:**

* + Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţi
  + Infecţie activă curentă. Administrarea de Ocrelizumabum trebuie amânată la pacienţii cu infecţie activă, până la rezolvarea infecţiei
  + Pacienţi cu status imunocompromis sever. Înainte de administrare se recomandă verificarea statusului imunitar al pacientului, deoarece pacienţii cu sistem imun sever compromis (de exemplu, cu limfopenie, neutropenie, hipogamaglobulinemie) nu trebuie trataţi
  + Malignităţi active cunoscute. La pacienţii cu factori de risc cunoscuţi pentru afecţiuni maligne şi la pacienţii care sunt monitorizaţi în mod activ pentru recurenţa unei afecţiuni maligne trebuie evaluat în mod individual raportul risc-beneficiu. Pacienţii trebuie să efectueze testele standard pentru depistarea neoplasmului mamar, conform ghidurilor locale.
  + Este contraindicata sarcina si alaptarea pe durata terapiei cu ocrelizumabum si 4 luni de la ultima administrare

**Atentionari:**

Reactivarea virusului hepatitic B (VHB) a fost raportată la pacienţi trataţi cu anticorpi anti-CD20. Testarea VHB trebuie efectuată la toţi pacienţii, conform ghidurilor locale, înainte de iniţierea tratamentului. Pacienţii cu infecţie activă cu VHB (de exemplu o infecţie activă, confirmată prin rezultate pozitive ale AgHBs şi anticorpilor anti-HB) nu trebuie trataţi cu ocrelizumab.

Pacienţii cu serologie pozitivă (de exemplu negativi pentru AgHBs şi pozitivi pentru anticorpul central HB (anticorp anti HBcAb+), purtătorii de VHB (pozitivi pentru antigenul de suprafaţă, Ag HBs+) trebuie să fie consultaţi de specialişti hepatologi, înainte de începerea tratamentului şi trebuie monitorizaţi, iar conduita terapeutică trebuie să fie în conformitate cu standardele medicale locale pentru prevenirea reactivării hepatitei B

**FINGOLIMODUM**

**Observaţie:** Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Conditionare: capsule de 0,25 mg; 0,5 mg

**Indicaţie terapeutică:**

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă – remitentă extrem de activă la urmatoarele grupe de pacienţi adulţi şi pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi peste:

* Pacienţi cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete şi adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii sau
* Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere 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 pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienţii copii şi adolescenţi care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg şi ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

**Cerinţe privind monitorizarea pacienţilor la iniţierea tratamentului:**

Înaintea administrării primei doze

* efectuarea unui EKG iniţial 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 funcţiei hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
* efectuarea unei examinări oftalmologice înaintea de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienţii 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 şi simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului şi tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
* efectuarea unui EKG la sfârşitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

Într-un interval de 6 până la 8 ore de la administrarea primei doze

* dacă, după intervalul de 6 ore, frecvenţa cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim 2 ore şi până când frecvenţa cardiacă creşte din nou.

Recomandare pentru reiniţierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

Se recomandă aceeaşi urmărire după administrarea primei doze când tratamentul este întrerupt timp de:

* zi sau mai mult în timpul primelor 2 săptămâni de tratament;
* peste 7 zile în săptămânile 3 şi 4 de tratament;
* peste 2 săptămâni după minimum 1 lună de tratament.

Dacă perioada de întrerupere a tratamentului este mai scurtă decât cele menţionate mai sus, tratamentul trebuie continuat cu doza următoare conform schemei de tratament.

Pacienţii copii şi adolescenţi care, crescand, depasesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg si trebuie să creasca 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 aceleiaşi urmăriri ca la iniţierea tratamentului.

Recomandare privind monitorizarea peste noapte după administrarea primei doze (sau dacă urmărirea după administrarea primei doze se aplică în timpul reiniţierii tratamentului):

* Prelungirea monitorizării frecvenţei cardiace cel puţin peste noapte într-o unitate medicală şi până la rezolvarea simptomelor la pacienţii care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reiniţierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimod, repetaţi urmărirea ca după administrarea primei doze;
* Prelungiţi monitorizarea frecvenţei cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală şi până la soluţionarea problemelor la pacienţii:
* cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
* când, după intervalul de 6 ore, au loc:
* frecvenţa cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 12 ani şi peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienţii copii şi adolescenţi cu vârsta de 10 ani şi sub 12 ani;
* nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
* interval QTc ≥ 500 msec.

Monitorizarea funcţiei hepatice şi criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

Monitorizarea hepatica: Trebuie efectuate analize ale funcţiei hepatice, inclusiv bilirubinemie, înainte de începerea tratamentului şi în lunile 1, 3, 6, 9 şi 12 în timpul administrării terapiei şi, ulterior, periodic, timp de până la 2 luni de la întreruperea administrării fingolimod.

În absenţa simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

* mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creşterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie şi fosfatază alcalină.
* de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creştere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.

În prezenţa simptomelor clinice care sugerează o disfuncţie hepatică:

* valorile enzimelor hepatice şi ale bilirubinei trebuie verificate prompt şi administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă

**Contraindicaţii:**

* Sindrom cunoscut de imunodeficienţă.
* Pacienţi cu risc crescut de apariţie a infecţiilor oportuniste, inclusiv pacienţi imunocompromişi (inclusiv pacienţi care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromişi de terapii anterioare).
* Infecţii active severe, infecţii cronice active (hepatită, tuberculoză).
* Neoplazii active cunoscute.
* Insuficienţă hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
* În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
* Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmic 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 pacienţii nu au stimulator cardiac.
* Pacienţi cu interval iniţial QTc > 500 msec.
* Femei gravide şi femei cu potenţial fertil care nu utilizează contracepţie eficace;
* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**DIMETHYL FUMARATE**

**Observaţie:** Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicaţie terapeutică:**

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

**Doza recomandată**

Doza iniţială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreţinere 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 aştepte până la următoarea doză programată.

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenţei hiperemiei faciale şi a reacţiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreţinere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienţi care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacţii adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarateîmpreună cu alimente ar putea îmbunătăţi tolerabilitatea.

**Grupe speciale de pacienţi**

*Vârstnici*

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienţii cu vârsta de 55 de ani şi peste şi nu au inclus un număr suficient de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit faţă de cel al pacienţilor mai tineri. Având în vedere modul de acţiune al substanţei active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienţii cu insuficienţă renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauţie atunci când sunt trataţi pacienţi cu insuficienţă renală severă sau insuficienţă hepatică severă.

**Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului.
* La pacienţii trataţi cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei uşoare (număr de limfocite ≥ 0,8 × 109 /l şi sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariţia LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
* Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienţii cu LMP suspectată sau confirmată.
* Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie iniţiat la pacienţi cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 × 109/l).
* În situaţia în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de iniţierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunţită a cauzelor posibile.
* Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienţii cu limfopenie severă (număr de limfocite < 0,5 × 109 /l) care persistă mai mult de 6 luni.
* În situaţia în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

**CLADRIBINĂ**

**Observaţie:** Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicaţie terapeutică**

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi 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 şi 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 funcţie de greutatea corporală.

După finalizarea celor 2 cicluri de tratament, nu mai este necesară continuarea tratamentului cu cladribină în anii 3 şi 4. Reînceperea tratamentului după anul 4 nu a fost studiată.

Doza de Cladribina se stabileste la inceputul fiecarei saptamani din ciclul de tratament, în functie de greutatea pacientului.

Doza de Cladribina per săptămână de tratament, în funcţie de greutatea pacientului, în fiecare an de tratament

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |
|  | Interval de valori ale greutatii | Doza în mg (numar de comprimate de 10 mg) per saptamana de tratament | | | |
|  | kg | Saptamana 1 de tratament | | Saptamana 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 pana 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 pana la < 70 | 60 mg (6 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat | 60 mg (6 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat |
|  | 70 pana la < 80 | 70 mg (7 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat | 70 mg comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat |
|  | 80 pana la < 90 | 80 mg (8 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate | 80 mg (8 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate |
|  | 90 pana 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 pana 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 si 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 |

Distribuţia numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcţie de zile

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | Numar total de comprimate/saptamana | 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 aceeaşi 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 şi să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeaşi regulă şi numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungeşte cu două zile.

**Criterii pentru iniţierea şi continuarea tratamentului**

Numărul de limfocite trebuie să fie:

în limite normale înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 1,

cel puţin 800 celule/mm3 înaintea iniţierii 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. Distribuţia dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

**Grupe speciale de pacienţi**

*Insuficienţă renală*

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienţi cu insuficienţă renală. La pacienţii cu insuficienţă renală uşoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.

Siguranţa şi eficacitatea la pacienţii cu insuficienţă renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la aceşti pacienţi.

*Insuficienţă hepatică*

Nu s-au efectuat studii la pacienţi cu insuficienţă hepatică.

Cu toate că importanţa funcţiei hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absenţa datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

*Vârstnici*

Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienţi cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaşte dacă aceştia răspund diferit faţă de pacienţii mai tineri. Se recomandă prudenţă dacă cladribina se utilizează la pacienţi vârstnici, luându-se în considerare frecvenţa potenţial mai mare a funcţiei hepatice sau renale reduse, bolile concomitente şi alte tratamente medicamentoase.

**Contraindicaţii:**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii produsului
* Infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV)
* Infecţie cronică activă (tuberculoză sau hepatită)
* Iniţierea tratamentului cu cladribină la pacienţii cu imunitate deprimată, incluzând pacienţii cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor
* Tumoare malignă activă
* Insuficienţă renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
* Sarcină şi alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de iniţierea tratamentului în anii 1 şi 2 şi cel puţin 6 luni după ultima doză).

**SIPONIMOD**

**Indicaţie terapeutica:**

Siponimod este indicat pentru tratarea pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creştere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurenţelor-, cu boală activă evidenţiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.

**Doze şi mod de administrare**

Înainte de începerea tratamentului, pacienţii trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 şi implicit doza de siponimod necesară pentru tratamentul de întreţinere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9\*3\*3 (homozigoţi pentru genotipul CYP2C9\*3).

Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de iniţiere, cât şi în perioada de întreţinere.

**Iniţierea tratamentului:**

Tratamentul trebuie iniţiat cu un pachet/kit de titrare pentru 5 zile.

Tratamentul se iniţiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 şi 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 şi 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 pacienţii cu genotip CYP2C9\*3\*3.

Schema de iniţiere 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 întreţinere**

Doza de întreţinere se administrează începând cu ziua a 6 a de tratament.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 1 mg pe zi la pacienţii cu genotip CYP2C9\*2\*3 sau \*1\*3.

Doza de siponimod recomandată pentru tratamentul de întreţinere este de 2 mg pe zi la pacienţii cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9\*1\*1, CYP2C9\*1\*2, CYP2C9\*2\*2).

Doză(e) omisă(e)

Doză omisă în timpul perioadei de iniţiere 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 întreţinere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

**Grupe speciale de pacienţi**

Siponimod nu a fost studiat la pacienţii cu vârsta de 65 ani şi peste această vârstă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienţii cu insuficienţă renală.

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).

Înainte de începerea tratamentului cu siponimod trebuie evaluate/efectuate hemoleucograma completă, funcţia hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienţilor cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienţi cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecendente de infarct miocardic sau antecendente de insuficienţă cardiacă NYHA clasa I şi II).

Pacienţii fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentaţie care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testaţi pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării siponimod.

Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienţii fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu siponimod, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obţinerea unui efect complet al vaccinării.

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienţii cu infecţii active severe până la rezolvarea acestora.

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de iniţierea terapiei şi de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienţii 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 instruieşte pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienţii cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.

Înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcţiei hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienţii dezvoltă simptome care sugerează o disfuncţie 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 iniţierea tratamentului şi, 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 precauţie pentru depistarea de semne şi simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienţii cu următoarele afecţiuni cardiace:

* bradicardia sinusală (frecvenţă cardiacă < 55 bpm),
* antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
* antecedente de infarct miocardic sau
* antecedente de insuficienţă cardiacă (pacienţi cu NYHA clasele I şi II).

La aceşti pacienţi, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei şi la sfârşitul perioadei de observaţie. 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 ≥500 msec, trebuie început un tratament adecvat şi monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte şi trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate: hemoleucograma, funcţia hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienţi selectaţi), cardiologică (pacienţi selectaţi). Se vor monitoriza atent toţi pacienţii pentru identificarea semnelor şi simptomelor infecţiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecţii virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) şi alte infecţii oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite < 0,2 x 109/l trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat < 0,2 x 109/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 x 109/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 precauţie din cauza riscului apariţiei unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzmab dacă beneficiile tratamentului nu depăşesc 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.

Contraindicaţii:

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienţi
* Sindrom imunodeficitar.
* Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
* Neoplazii active.
* Insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
* Pacienţi care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
* Pacienţi 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 aceştia nu au stimulator cardiac.
* Pacienţi homozigoţi pentru genotipul CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3).
* În timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial 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 înjumătăţire plasmatică şi modul de acţiune ale celuilalt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariţia unei reacţii imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacţie imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informaţiile privind medicamentul, nu se recomandă iniţierea 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. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activităţii intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod şi 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 pacienţilor 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 şi, prin urmare, trebuie procedat cu precauţie timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

**Vaccinarea:**

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecţii şi, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu siponimod şi timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu siponimod şi timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puţin eficace.”

**OFATUMUMAB**

**Observaţie:** Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

**Indicația terapeutică:**

Tratamentul cu ofatumumab este indicat pacienților adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcție de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigațiilor de imagistică medicală.

**Criterii de includere în tratament:**

* pacienți adulți cu forme recidivante de scleroză multiplă (SMR), cu boală activă, definită în funcție de caracteristicile clinice sau de rezultatele investigațiilor de imagistică medicală.

**Criterii de excludere:**

* Scor EDSS ≥ 7
* Prezența oricăreia dintre contraindicațiile prezentate în secțiunea IV.

**Tratament**

Doze: Doza recomandată de ofatumumab este de 20 mg, administrată prin injectare subcutanată, după cum urmează: doză inițială în săptămânile 0, 1 și 2, urmată de doză de întreținere lunară, începând cu săptămâna 4 ( Tabel 1).

Tabel 1. Modul de administrare al injecției cu ofatumumab

|  |  |
| --- | --- |
| Momentul administrării | Doză |
| Săptămâna 0 (prima zi a tratamentului) | 20 mg |
| Săptămâna 1 | 20 mg |
| Săptămâna 2 | 20 mg |
| Săptămâna 3 | Nu se administrează nicio injecție |
| Săptămâna 4 | 20 mg |
| Ulterior, în fiecare lună | 20 mg |

Mod de administrare: Injectare subcutanată. Locurile obișnuite pentru administrarea injecțiilor subcutanate sunt abdomenul, coapsele și partea superioară a brațului. Se recomandă evitarea tegumentelor cu cicatrici, nevi pigmentari, sau cu alte tipuri de leziuni. Prima administrare a tratamentului cu ofatumumab trebuie realizată sub îndrumarea și monitorizarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Perioada de tratament: Ofatumumab este destinat tratamentului pe termen lung.

**Ajustarea dozelor/Grupe speciale de pacienți:**

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu SM cu vârsta de peste 55 ani. Pe baza datelor limitate disponibile, nu se consideră necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu vârsta de peste 55 ani.

Nu se anticipează ca pacienții cu insuficiență renală sau hepatică să necesite o ajustare a dozei.

Doză(e) omisă(e): Dacă o injecție este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, fără a aștepta momentul următoarei doze programate. Dozele ulterioare trebuie administrate la intervalele de timp recomandate (30 zile).

**Contraindicații:**

* Hipersensibilitate cunoscută (ex: anafilaxie, angioedem) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.
* Infecție activă cu virusul hepatitic B (VHB)
* Infecții active severe, până la rezolvarea acestora
* Neoplazie activă cunoscută
* Status imunocompromis sever
* Diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP)

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Evaluarea pacienților anterior inițierii terapiei cu ofatumumab:

* Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu VHB, ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VHB. Acesta trebuie să presupună testarea antigenului de suprafață al VHB (AgHBs), a anticorpilor antiHBc și a anticorpilor anti-HBs. Absența unei imunități împotriva VHB impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare.

Anterior inițierii terapiei cu ofatumumab se recomandă screening pentru o infecție latentă cu Mycobacterium tuberculosis prin test QuatiFERON Gold Plus. În cazul unui test pozitiv pacientul va fi evaluat de către medic specialist pneumolog sau de boli infecțioase pentru stabilirea oportunității chimioprofilaxiei.

* Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu virusul varicelo-zosterian (VZV), ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VZV. Aceasta trebuie să presupună testarea IgM și IgG pentru VZV. Absența unei imunități împotriva VZV impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare. Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu ofatumumab, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării.

Anterior inițierii tratamentului cu ofatumumab se recomandă recoltarea unei hemoleucograme complete și excluderea unei posibile infecții sistemice active.

Reacții asociate administrării injecției. Reacțiile asociate administrării injecției pot fi sistemice și locale:

1. Reacții sistemice asociate administrării injecției

Reacțiile adverse sistemice asociate administrării tratamentului cu ofatumumab ar putea apărea în decurs de 24 ore de la injectare și, cu precădere, după prima injecție. Simptomele cel mai frecvent observate în studiile clinice includ febră, cefalee, mialgie, frisoane și fatigabilitate. Severitatea acestora a fost predominant (99.8%) ușoară până la moderată. Alte reacții sistemice asociate administrării injecției, raportate după punerea pe piață, au inclus erupții cutanate tranzitorii, urticarie, dispnee și angioedem și cazuri rare care au fost raportate ca anafilaxie.

Unele simptome ale reacțiilor sistemice asociate administrării injecției pot să nu se distingă clinic de reacțiile acute de hipersensibilitate de tip 1 (mediate de IgE). Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută mediată de IgE la ofatumumab nu trebuie tratați cu ofatumumab.

Dacă apar, pentru reacțiile sistemice asociate administrării injecției se poate administra tratament simptomatic. În studiile clinice a fost observat numai un beneficiu limitat al administrării prealabile a tratamentului cu corticosteroizi, așadar, nu este necesar tratament prealabil cu corticosteroizi.

1. Reacții locale asociate administrării injecției

Reacțiile locale asociate administrării injecției, observate în studiile clinice, au inclus eritem, edem, prurit și durere la locul de injectare.

**Infecții**

Tratamentul cu ofatumumab poate prezenta risc crescut de infecții. Se recomandă evaluarea imunității pacientului înainte de începerea terapiei.

Administrarea trebuie întârziată la pacienții cu o infecție activă până la rezolvarea acesteia.

Ofatumumab nu trebuie administrat la pacienții sever imunocompromiși (de exemplu, neutropenie sau limfopenie semnificative).

Dacă diagnosticul de LEMP este suspectat, tratamentul cu ofatumumab trebuie oprit până la excluderea acestuia.

Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu VHB, ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VHB. Pacienții cu infecție activă cu VHB nu trebuie tratați cu ofatumumab. Pacienții cu rezultate serologice pozitive pentru o infecție anterioară cu VHB (AgHBs negativ și AC anti-HBc pozitiv) trebuie să consulte un medic specialist în afecțiunile hepatice înainte de începerea tratamentului.

În cazul pacienților care prezintă infecții recurente/oportuniste se recomandă dozarea imunoglobulinelor serice. Prezența hipogamaglobulinemiei trebuie să ducă la evaluarea posibilității de administrare a imunoglobulinelor IV.

**Tratamentul pacienților sever imunocompromiși**

Pacienții sever imunocompromiși nu trebuie tratați până când tulburările imunitare nu sunt controlate.

Nu se recomandă utilizarea altor imunosupresoare concomitent cu ofatumumab, cu excepția corticosteroizilor pentru tratamentul simptomatic al recidivelor.

La începerea tratamentului cu ofatumumab după alte terapii imunosupresoare cu efecte imunologice prelungite, sau la începerea altor terapii imunosupresoare cu efecte imunologice prelungite după administrarea ofatumumab, trebuie avute în vedere durata și modul de acțiune a acestor medicamente, date fiind efectele imunosupresoare suplimentare posibile.

**Vaccinări**

Trebuie administrate toate vaccinurile în conformitate cu recomandările privind imunizările, cu minimum 4 săptămâni înainte de începerea administrării ofatumumab pentru vaccinurile vii sau vii atenuate și, oricând este posibil, cu minimum 2 săptămâni înainte de începerea administrării ofatumumab pentru vaccinurile inactivate.

Imunizarea cu vaccinuri vii sau vii atenuate nu este recomandată în timpul tratamentului și după întreruperea definitivă a acestuia, până la refacerea numărului de limfocite B. Tratamentul cu ofatumumab poate afecta eficacitatea vaccinurilor inactivate.

**Sarcina și alăptarea**

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul și timp de 6 luni după ultima administrare a tratamentului cu ofatumumab.

Tratamentul cu ofatumumab trebuie evitat în timpul sarcinii dacă posibilul beneficiu nu depășește posibilul risc pentru făt.

Folosirea tratamentului cu ofatumumab nu a fost studiată pentru pacientele care alăptau. În consecință, nu se cunoaște dacă ofatumumab este eliminat în laptele uman și astfel, nu poate fi exclus un risc la copilul alăptat în această perioadă scurtă de timp.

**Monitorizarea tratamentului**

Pacienții aflați în tratament cu ofatumumab trebuie evaluați cel puțin de două ori pe an prin: 1) examinare clinică și calcularea scorului EDSS, și analize de sânge: hemoleucogramă, TGO, TGP, GGT. 2) examen IRM cerebral conform indicațiilor generale de monitorizare din cadrul protocolului de scleroză multiplă

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Scor EDSS ≥ 7

**OZANIMOD**

**Observaţie:** Intervenţie cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul naţional de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS.

Indicație terapeutică

Ozanimod este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice.

**Criterii de includere in tratament:**

Pacienti adulti cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) cu boală activă, definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu ozanimod pacienții cu aceasta indicație terapeutica care au primit anterior ozanomod, din surse de finanțare diferite de Programul National de boli neurologice-scleroza multipla si nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

**Tratament**

Doza recomandată și mod de administrare

Doza recomandată de ozanimod este de 0,92 mg administata oral cu sau fără alimente o dată pe zi.

Schema de creștere treptată a dozei inițiale de ozanimod

din Ziua 1 până în Ziua 7 este obligatorie și este indicată in tabelul de mai jos. După perioada de 7 zile de creștere a dozei, doza recomandată este de 0,92 mg o dată pe zi.

|  |  |
| --- | --- |
| Zilele 1-4 | 0.23 mg o dată pe zi |
| Zilele 5-7 | 0.46 mg o dată pe zi |
| Ziua 8 și ulterior | 0.92 mg o dată pe zi |

**Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului:**

Este recomandat a se urma aceeași schemă de creștere a dozei, descrisă în tabelul de mai sus, atunci când tratamentul este întrerupt timp de:

* 1 zi sau mai mult în timpul primelor 14 zile de tratament.
* mai mult de 7 zile consecutive între Ziua 15 și Ziua 28 de tratament.
* mai mult de 14 zile consecutive după Ziua 28 de tratament.

Dacă întreruperea tratamentului are o durată mai scurtă decât este menționat mai sus, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză, conform planificării.

**Grupe speciale de pacienți**

Pentru pacienții cu scleroză multiplă recurent remisivă (SMRR) cu vârsta > 55 ani datele disponibile sunt limitate. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta peste 55 ani. Se recomandă precauție la pacienții cu SMRR cu vârsta peste 55 ani, având în vedere datele disponibile limitate și potențialul unui risc crescut de apariție a reacțiilor adverse la acest grup de vârstă, în special în cazul tratamentului pe termen lung.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh clasa A și B). Nu este recomandată administrarea ozanimod la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Siguranța și eficacitatea administrării la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

**Contraindicații**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* Imunodepresie
* Pacienți cu antecedente, în ultimele 6 luni, de infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu, insuficiență cardiacă decompensată cu necesitatea spitalizării sau insuficiență cardiacă Clasa III/IV NYHA.
* Pacienți cu antecedente sau prezență de bloc atrioventricular tip II, grad doi sau bloc atrioventricular de gradul trei sau boală de nod sinusal, în afara situației în care pacientul are implantat un stimulator cardiac funcțional.
* Infecții severe active, infecții cronice active, cum sunt hepatita și tuberculoza.
* Neoplasme maligne active.
* Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
* În timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace.

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

* Bradiaritmie
* Inițierea tratamentului cu ozanimod poate cauza scăderi tranzitorii ale frecvenței cardiace și prin urmare, trebuie urmată schema de creștere treptată a dozei inițiale, pentru atingerea dozei de întreținere (0,92 mg) în Ziua 8. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod, tuturor pacienților li se va efectua o electrocardiogramă pentru a se decela prezența oricăror afecțiuni cardiace preexistente. La pacienții cu anumite afecțiuni preexistente, se recomandă monitorizarea după administrarea primei doze, conform instructiunilor din RCP-ul ozanimod.

Se recomandă precauție la inițierea tratamentului cu ozanimod la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant sau cu un blocant al canalelor de calciu (de exemplu diltiazem sau verapamil), din cauza efectelor potențial cumulative asupra scăderii frecventei cardiace. Tratamentul cu betablocante și blocante ale canalelor de calciu poate fi inițiat la pacienții la care se administrează doze stabile de ozanimod. Administrarea concomitentă de ozanimod la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant în asociere cu un blocant al canalelor de calciu nu a fost studiată.

Următoarele categorii de pacienți necesită evaluare cardiologică înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod pentru a se decide dacă tratamentul cu ozanimod poate fi inițiat în siguranță și pentru a se stabili strategia optimă de monitorizare după administrarea primei doze și pe parcursul tratamentului pe termen lung: antecedente de stop cardiac, boală cerebrovasculară, hipertensiune arterială necontrolată, apnee în somn severă netratată, antecedente de sincopă recurentă sau bradicardie simptomatică, prelungire semnificativă preexistentă a intervalului QT (QTc mai mare de 500 msec) sau alți factori de risc pentru prelungirea intervalului QT, pacienți aflați sub tratament cu alte medicamente / diferite de betablocante / blocante ale canalelor de calciu, care pot potența bradicardia. Nu a fost studiată administrarea ozanimod la pacienții cărora li s-au administrat medicamente antiaritmice din clasa Ia (de exemplu chinidină, disopiramidă) sau clasa III (de exemplu amiodaronă, sotalol).

*Funcția hepatică*

Pot apărea creșteri ale valorilor serice ale aminotransferazelor la pacienții cărora li se administrează ozanimod. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod vor fi avute în vedere valorile recente (din ultimele 6 luni) ale transaminazelor și ale bilirubinei. În absența simptomelor clinice, valorile transaminazelor și ale bilirubinei trebuie monitorizate în lunile 1, 3, 6, 9 și 12 de tratament și periodic ulterior. Dacă se constată valori ale transaminazelor de peste 5 ori limita superioară a normalului, tratamentul cu ozanimod trebuie întrerupt și va fi reînceput numai după normalizarea valorilor transaminazelor. Pacienții cu afectare hepatică preexistentă pot prezenta un risc crescut de creștere a valorilor enzimelor hepatice în timpul administrării ozanimod.

**Efecte imunosupresoare**

Administrarea de ozanimod poate crește riscul de apariție a infecțiilor, incluzând infecții oportuniste, și poate crește riscul de dezvoltare a neoplasmelor maligne, inclusiv cele cutanate. Pacienții cu afecțiuni concomitente sau cu factori de risc cunoscuți, cum este terapia imunosupresoare administrată anterior, necesită monitorizare atentă.

**Infecții**

Ozanimod cauzează o reducere medie a numărului de limfocite în sângele periferic până la aproximativ 45% din valorile inițiale, ca urmare a retenției reversibile a limfocitelor în țesuturile limfoide. Prin urmare, ozanimod poate crește susceptibilitatea față de infecții. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod trebuie analizată o hemoleucogramă (HLC) recentă (respectiv din ultimele 6 luni sau după oprirea terapiei imunomodulatoare anterioare), care va include și numărul limfocitelor.

Se recomandă de asemenea evaluări periodice ale HLC în timpul tratamentului. Dacă se confirmă numărul absolut de limfocite < 0,2 x 109/l, terapia cu ozanimod va fi întreruptă până când numărul absolut de limfocite atinge valori > 0,5 x 109/l, moment în care poate fi luată în considerare reinițierea tratamentului cu ozanimod.

Inițierea administrării ozanimod la pacienții cu orice infecție activă trebuie amânată până la momentul remiterii infecției. Dacă un pacient dezvoltă o infecție gravă pe parcursul tratamentului cu ozanimod, se va lua în considerare întreruperea tratamentului.

**Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)**

LMP a fost raportată la pacienți tratați cu modulatori ai receptorului S1P, inclusiv ozanimod. Dacă se suspectează LMP la un pacient aflat în tratament cu ozanimod, tratamentul trebuie suspendat până la excluderea LMP. Dacă se confirmă existența acestor simptome, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

**Imunizări**

Nu sunt disponibile date clinice privind eficacitatea și siguranța imunizărilor la pacienții cărora li se administrează ozanimod. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată în timpul tratamentului cu ozanimod și timp de 3 luni după întreruperea administrării. Dacă imunizarea cu vaccinuri vii atenuate este necesară, acestea trebuie administrate cu cel puțin 1 lună înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod.

Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod se recomandă imunizarea împotriva virusului varicelo-zosterian (VVZ) a pacienților fără imunitate documentată față de VVZ.

**Neoplasme cutanate**

Deoarece există un posibil risc de dezvoltare de tumori maligne cutanate, pacienții cărora li se administrează ozanimod trebuie avertizați privind expunerea la lumina soarelui, fără protecție. Acestor pacienți nu trebuie să li se administreze fototerapie concomitentă cu radiație UV-B sau fotochimioterapie-PUVA.

**Edem macular**

Apariția edemului macular, cu sau fără simptome vizuale, a fost observată pe parcursul terapiei cu ozanimod la pacienții cu factori de risc preexistenți sau comorbidități. Se recomandă ca pacienții cu diabet zaharat, uveită sau cu antecedente de retinopatie să fie evaluați oftalmologic înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod și să le fie efectuate controale periodice pe parcursul tratamentului.

Pacienții ce prezintă simptome vizuale de edem macular trebuie evaluați și, dacă diagnosticul se confirmă, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

**Alte precauții**

Dacă se suspectează apariția sindromului encefalopatiei posterioare reversibile, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Ozanimod trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu afecțiuni respiratorii severe, fibroză pulmonară și boală pulmonară obstructivă cronică.

**Femeile aflate la vârsta fertilă**

Din cauza riscului asupra fetusului, ozanimod este contraindicat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficace. Înaintea inițierii tratamentului, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate cu privire la acest risc asupra fetusului, trebuie să aibă un test de sarcină negativ și trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 3 luni după încetarea tratamentului.

*Sarcina și alăptarea*

Datele provenite din utilizarea ozanimod la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv avort fetal și anomalii fetale. În consecință, ozanimod este contraindicat în timpul sarcinii iar administrarea trebuie încetată cu 3 luni înaintea planificării unei sarcini.

Ozanimod/metaboliții acestuia se excretă în lapte la animalele tratate în timpul lactației. Din cauza potențialului de reacții adverse grave la ozanimod/metaboliți pentru sugari, femeile cărora li se administrează ozanimod nu trebuie să alăpteze.

Revenirea activității bolii în SM (efect rebound) după oprirea tratamentului cu ozanimod

Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea tratamentului cu ozanimod. Pacienții trebuie monitorizați privind semnele relevante ale unei posibile exacerbări severe sau revenire a activității înalte a bolii la oprirea administrării ozanimod și trebuie instituit tratamentul adecvat, după caz.

ANEXA Nr. 1

Alemtuzumab - criterii de selecţie, pregătire, administrare şi monitorizare a tratamentului

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab | | Calendar | | |
|  | Iniţial | Cu 6 săptămâni înainte | Cu 2 săptămâni înainte |
|  | Teste de screening recomandate: | Pacienţii trebuie evaluaţi atât pentru infecţia tuberculoasă activă, cât şi pentru infecţia inactivă (latentă), conform ghidurilor locale.  Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienţii cu risc ridicat de infecţie cu virusul hepatitei B (VHB) şi/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauţie în cazul în care se prescrie alemtuzumab la pacienţi identificaţi ca fiind purtători de VHB şi/sau VHC.  Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât şi anual după încheierea tratamentului. | X |  |  |
|  | Hemoleucograma completă cu formula leucocitară | | X |  |  |
|  | Valorile creatininei serice | | X |  |  |
|  | Teste ale funcţiei tiroidiene, precum concentraţia hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) | | X |  |  |
|  | Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar | | X |  |  |
|  | Vaccinări: | Se recomandă ca pacienţii să fi încheiat imunizarea conform cerinţelor locale.  Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienţilor cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de iniţierea unui ciclu de tratament cu alemtuzumab |  | X |  |
|  | Regimul alimentar: | Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte |  |  | X |

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab | | Calendar | | | | |
| Ziua 1 tratament | Ziua 2 tratament | Ziua 3 tratament | La 30 zile post tratament | La 120 zile post tratament |
| Tratamentul prealabil pentru reacţii asociate cu administrarea perfuziei | Cu puţin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent). | X | X | X |  |  |
| De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice şi/sau antipiretice. | X | X | X |  |  |
| Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral | Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi, începând din prima zi de tratament şi ulterior, timp de cel puţin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab. | X | X | X | X |  |
| Sarcină şi contracepţie | Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepţie în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab şi 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 potenţial justifică riscul posibil pentru făt. | X |  |  |  |  |
| Regimul alimentar | Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului şi timp de cel puţin o lună după încheierea tratamentului. | X |  |  |  |  |

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

”