**ANEXA**

**MODIFICĂRI ŞI COMPLETĂRI**

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

1. **La anexa nr. 1, după poziţia 374 se introduce o nouă poziție, poziția 375, cu următorul cuprins:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
| 375 | L01FF-L01EX | DCI NIVOLUMABUM + DCI CABOZANTINIBUM |

1. **La anexa nr. 1, în tabel, poziţia 141 se modifică şi va avea următorul cuprins:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
| 141 | L01XC11-17 | DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM |

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

**”** **Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 134, cod (L01BC59): DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)**

**I. INDICAŢIE:**

1. **Neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal) tratat anterior**

**A.1.** DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat în asociere cu bevacizumab pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastazat (CCR), cărora li s-au administrat anterior cel puțin două scheme de tratament antineoplazic. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și/sau anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

**A.2** DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu neoplasm colorectal metastatic (CCR - cancer colorectal), cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt consideraţi candidaţi pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină şi irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) şi anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

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

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm gastric metastatic, inclusiv adenocarcinom de joncțiune eso-gastrică, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două regimuri de tratament sistemic pentru boală avansată/ metastatică. Regimurile de tratament anterioare includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatin~~ă~~, taxani sau irinotecan cat si tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) sau anti HER 2

**II. CRITERII DE INCLUDERE:**

**1. Pentru indicatia de la pct. A**

* Diagnostic de neoplasm colorectal în stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
* Tratament anterior cu următoarele produse/clase de medicamente sau contraindicaţie pentru unele dintre acestea:

- chimioterapice antineoplazice\*): oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;

- terapie ţintită molecular: inhibitori EGFR şi terapie antiangiogenică.

* Vârsta > 18 ani
* Statusul de performanţă ECOG 0, 1 sau 2

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\*) Vor fi luate în calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicaţia de adjuvanţă, dacă progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut în mai puţin de 12 luni de finalizarea acestuia.

**2.** **Pentru indicația de la pct. B**

* Diagnostic de neoplasm gastric in stadiu metastatic (mGC)
* Tratament anterior cu următoarele produse / clase de medicamente(\*) incluzand chimioterapie pe baza de fluoropirimidina, saruri de platina, taxani sau irinotecan si terapia țintită asupra (HER2 ) daca pacientul este HER2 pozitiv si /sau terapiile anti VEGF, imunoterapie anti PD1 sau anti PDL 1 daca terapiile sunt disponibile si pacientii eligibili (daca nu exista contraindicatii pentru oricare dintre terapiile enumerate mai sus).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

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

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

1. **CRITERII DE EXCLUDERE:** 
   * Insuficienţa renală severă
   * Insuficienţa hepatică moderată sau severă
   * Hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

1. **TRATAMENT ŞI MOD DE ADMINISTRARE**

Doze

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

Atunci când DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) este administrat în asociere cu bevacizumab pentru tratamentul neoplasmului colorectal metastazat (CCR), doza de bevacizumab este de 5 mg/kg greutate corporală, administrată la două săptămâni. Vă rugăm să consultați informațiile complete despre medicament pentru bevacizumab.

Doza se calculează în funcţie de suprafaţa corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depăşească 80 mg/administrare (maxim 160 mg/zi).

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

**Tabelul 1 - Calculul dozei în funcţie de suprafaţa corporală (SC)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Doza  iniţiere | de | SC (m2) | Doza în mg  (administrată de  2 ori pe zi) | Comprimate pe doză  (administrate de 2 ori pe zi) | | Doza zilnică totală  (mg) |
| 15 mg/6,14 mg | 20 mg/8,19 mg |
| 35 mg/m2 |  | 1,07 - 1,22 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| 1,23 - 1,37 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| 1,38 - 1,52 | 50 | 2 | 1 | 100 |
| 1,53 - 1,68 | 55 | 1 | 2 | 110 |
| 1,69 - 1,83 | 60 | 0 | 3 | 120 |
| 1,84 - 1,98 | 65 | 3 | 1 | 130 |
| 1,99 - 2,14 | 70 | 2 | 2 | 140 |
| 2,15 - 2,29 | 75 | 1 | 3 | 150 |
| ≥ 2,30 | 80 | 0 | 4 | 160 |

Mod de administrare

DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală.

Comprimatele trebuie înghiţite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineaţă şi de seară.

Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranţei şi tolerabilităţii individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/m2 de două ori pe zi. După scădere, creşterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariţiei toxicităţii hematologice şi/sau non-hematologice, pacienţii trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare şi scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 şi 4.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parametru | Criterii de întrerupere | Criterii de reluarea) |
| Neutrofile | < 0,5 × 109/l | ≥ 1,5 × 109/l |
| Trombocite | < 50 × 109/l | ≥ 75 × 109/l |

a) Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toţi pacienţii, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

**Tabelul 3 - Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariţie a reacţiilor adverse hematologice şi non-hematologice**

|  |  |
| --- | --- |
| Reacţie adversă | Recomandări privind ajustarea dozei |
| Neutropenie febrilă  CTCAE\*) Neutropenie de Gradul 4  (< 0,5 x 109/l) sau trombocitopenie  (< 25 x 109/l), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână | Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referinţă.  La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/m2/doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4) |
| întârziere în începerea următorului ciclu de tratament  • CTCAE\*) Reacţii adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepţia greţurilor şi/sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice | Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/m2/doză, administrată de două ori pe zi.  Nu creşteţi doza după ce aceasta a fost redusă. |

\*) Criterii utilizate pentru terminologia reacţiilor adverse.

**Tabelul 4 - Reducerea dozei în funcţie de suprafaţa corporală (SC)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Doza redusă | SC (m2) | Doza în mg  (administrată de 2 ori pe zi) | Comprimate pe doză  (administrate de 2 ori pe zi) | | Doza zilnică  totală (mg) |
| 15 mg/6,14 mg | 20 mg/8,19 mg |
| Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/m2 la 30 mg/m2 | | |  | |  |
| 30 mg/m2 | < 1,09 | 30 | 2 | 0 | 60 |
| 1,09 - 1,24 | 35 | 1 | 1 | 70 |
| 1,25 - 1,39 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| 1,40 - 1,54 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| 1,55 - 1,69 | 50 | 2 | 1 | 100 |
| 1,70 - 1,94 | 55 | 1 | 2 | 110 |
| 1,95 - 2,09 | 60 | 0 | 3 | 120 |
| 2,10 - 2,28 | 65 | 3 | 1 | 130 |
| ≥ 2,29 | 70 | 2 | 2 | 140 |
| Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/m2 la 25 mg/m2 | | |  | |  |
| 25 mg/m2 | < 1,10 | 25a) | 2a) | 1a) | 50a) |
| 1,10 - 1,29 | 30 | 2 | 0 | 60 |
| 1,30 - 1,49 | 35 | 1 | 1 | 70 |
| 1,50 - 1,69 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| 1,70 - 1,89 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| 1,90 - 2,09 | 50 | 2 | 1 | 100 |
| 2,10 - 2,29 | 55 | 1 | 2 | 110 |
| ≥ 2,30 | 60 | 0 | 3 | 120 |
| Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/m2 la 20 mg/m2 | | |  | |  |
| 20 mg/m2 | < 1,14 | 20 | 0 | 1 | 40 |
| 1,14 - 1,34 | 25a) | 2a) | 1a) | 50a) |
| 1,35 - 1,59 | 30 | 2 | 0 | 60 |
| 1,60 - 1,94 | 35 | 1 | 1 | 70 |
| 1,95 - 2,09 | 40 | 0 | 2 | 80 |
| 2,10 - 2,34 | 45 | 3 | 0 | 90 |
| ≥ 2,35 | 50 | 2 | 1 | 100 |

a) Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienţii trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineaţa şi 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă renală

Insuficienţă renală uşoară (CrCl între 60 şi 89 ml/min) sau insuficienţă renală moderată (CrCl între 30 şi 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de iniţiere la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

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

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

Nu se recomandă administrarea la pacienţii cu insuficienţă renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru aceşti pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Insuficienţă hepatică uşoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de iniţiere la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară.

Insuficienţă hepatică moderată sau severă

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

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

Toxicitate gastro-intestinală

DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) a produs o creştere a incidenţei toxicităţii gastro-intestinale, incluzând greaţă, vărsături şi diaree.

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

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani. Datele privind eficacitatea şi siguranţa la pacienţi cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

Femei aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

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

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM) sau metaboliţii săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINAŢII (TRIFLURIDINUM +

TIPIRACILUM) asupra fertilităţii la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilităţii feminine sau masculine.

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

1. **MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

Statusul hematologic complet trebuie obţinut anterior iniţierii terapiei, precum şi un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicităţii.

**Tratamentul nu trebuie început dacă**:

* + numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este < 1.5 ×109/l,
  + valoarea trombocitelor este < 75×109/,
  + pacientul are toxicitate non-hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapiilor anterioare.

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

1. **PRESCRIPTORI:** medici în specialitatea Oncologie Medicală.”
2. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”** **Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 141, cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMABUM + DCI IPILIMUMABUM**

1. **CARCINOMUL RENAL AVANSAT (face obiectul unui contract cost-volum)**

**I. Indicații:**

Combinatia nivolumab plus ipilimumab este indicata ca tratament de primă linie pentru carcinomul renal non-urotelial, avansat, cu prognostic intermediar sau nefavorabil la pacienți adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 141 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienți cu ***vârsta*** mai mare de 18 ani
* Diagnostic de ***carcinom cu celule renale clare***, confirmat histologic, ***stadiul avansat*** (sunt eligibile si celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
* Pacienți cu ***prognostic intermediar/nefavorabil*** care prezintă cel puțin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorțiul Internațional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):

1. mai puțin de un an de la diagnosticul inițial al carcinomului renal,
2. status de performanță alterat – scor Karnofsky mai mic de 80%,
3. nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,
4. calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,
5. numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,
6. numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale

Este permisă prezența metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea să fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison - ca doza de întreținere\*).

**III. Criterii de excludere pentru terapia cu ipilimumab**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* Pacientă însărcinată sau care alăptează
* Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc) – boala evolutiva dovedita cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual

\*) **Observație**:

**Pentru pacienții care prezintă următoarele condiții asociate / ale afecțiunii oncologice**: *determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic*, *boala inflamatorie pulmonară preexistentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie in doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronica cu virus B sau C tratata, controlata, cu viremie redusa semnificativ sau absenta după tratamentul specific, insuficiență hepatica severa*, nu exista date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați pacienți în aceste studii clinice.

***Asocierea nivolumab cu ipilimumab*** nu se recomandă a fi utilizată la pacienții care prezintă condițiile enumerate mai sus, **mai ales la pacienții cu***: boală interstițială pulmonară simptomatică, insuficiență hepatică severă, hepatită virală C sau B în antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitentă, inclusiv corticoterapie, în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison* (reprezintă **contraindicații** **relative** pentru acest protocol terapeutic – fiecare caz în parte va fi analizat din punct de vedere al raportului riscuri versus beneficii).

*Prezenta unei afecțiuni autoimune cu evoluție lipsită de agresivitate (conform aprecierii subiective a medicului curant, specialist oncologie medicală), cum ar fi, de exemplu, afecțiunile cutanate autoimune vitiligo, psoriazis care nu necesita tratament sistemic imunosupresor, nu reprezintă contraindicație pentru asocierea celor două medicamente.*

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică**:

* Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului, evaluare care va fi utilizată ca investigație imagistică de referință pentru evaluarea obiectivă a răspunsului la tratament. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt premise excepții justificate***.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și / sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (acesta – *medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

**Doze, monitorizarea tratamentului, întreruperea tratamentului:**

Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

* + - *În prima etapă* a protocolului terapeutic sunt administrate ambele medicamente (***etapa de inducție*** - primele 4 secvențe, administrate la interval de 3 săptămâni):
      * ***nivolumab 3 mg/kg***, perfuzie intravenoasă, durata de ***30 de minute***;
      * ***ipilimumab*** ***1 mg/kg*** perfuzie intravenoasă, durata de ***30 de minute***
    - *În etapa a doua* a regimului terapeutic va fi administrat ***doar nivolumab*** in monoterapie (***etapa de întreținere***), prima doză de nivolumab trebuie administrată:
      * la interval de 3 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 240 mg**, administrată intravenos ***în 30 minute***, la fiecare ***2 săptămâni***;
* **SAU**
* la interval de 6 săptămâni de la ultima doză a terapiei asociate (nivolumab plus ipilimumab), dacă va fi utilizată **doza de 480 mg**, administrată intravenos ***în 60 minute***, la fiecare ***4 săptămâni***
* Pacienților trebuie să li se administreze regimul complet de inducție (4 doze) în funcție de tolerabilitate, indiferent dacă apar leziuni noi sau dacă leziunile existente progresează. ***Evaluarea răspunsului tumoral trebuie efectuată doar după finalizarea terapiei de inducție***.
* Testele funcției hepatice şi testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial şi înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului cu nivolumab plus ipilimumab.
* Nu se recomandă reducerea dozelor.
* In cazul unor efecte secundare mediate imun, doza necesara de ***metilprednisolon,*** administrat intravenos, este de ***1-4 mg/kgc***, in funcție de tipul efectului secundar si de intensitatea acestuia.
* Se va adaugă ***terapie specifica fiecărui tip de efect secundar***: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasa, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer)- pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatitică, etc
* Se va adăuga ***terapie cu rol imunosupresiv*** diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

**Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

În urma administrării ***nivolumab în asociere cu ipilimumab*** cele mai frecvente efecte secundare au fost fatigabilitatea (48%), erupțiile cutanate tranzitorii (34%), pruritul (28%), diareea (27%), greața (20%), hipotiroidismul (16%), durerea musculară (15%), artralgia (14%), scăderea apetitului alimentar (14%), febra (14%), vărsăturile (11%), hipertiroidismul (11%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost ușoare până la moderate (grad 1 sau 2).

**V. Monitorizarea tratamentului:**

* Examen imagistic – examen CT sau RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT, in funcție de decizia medicului curant. ***Prima evaluare a răspunsului la nivolumab plus ipilimumab se va efectua după finalizarea celor 4 cicluri de tratament de inducție***. Ulterior, monitorizarea imagistica va fi efectuata la un interval apreciat ca fiind ***optim și posibil de realizat de către medicul curant***.
* Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă şi se recomandă ***consulturi interdisciplinare***, în funcție de tipul toxicității.
* Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze), deoarece ***o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment***, în timpul sau după oprirea terapiei.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* ***Evoluția bolii*** pe parcursul celor 4 cicluri de tratament combinat nu trebuie sa conducă la întreruperea tratamentului cu ipilimumab, cu excepția cazurilor care evoluează cu deteriorare simptomatica (apariția simptomelor care nu pot fi explicate prin efecte secundare la tratament si care sunt, foarte probabil, cauzate de afecțiunea oncologică)
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei ***reacții adverse severe mediată imun***, cât şi în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol - in funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* ***Decizia medicului sau a pacientului***

**VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.

1. **CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC)**

**(face obiectul unui contract cost-volum)**

**I. Indicatie**

Nivolumab în asociere cu Ipilimumab și 2 cicluri de chimioterapie pe bază de săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici metastazat, la adulții ale căror tumori nu prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocație ALK.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 110 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere:**

* + Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
  + Diagnostic de cancer bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, stadiul IV sau boală recurentă, confirmat histologic (scuamos sau non-scuamos)
  + Indice al statusului de performanță ECOG 0-1
  + Pacienți netratați anterior cu terapie antineoplazică, ca tratament primar pentru boala avansată sau metastatica

**III. Criterii de excludere:**

* + Hipersensibilitate la substanţele active (NIVOLUMAB, Ipilimumab, dublet de chimioterapie) sau la oricare dintre excipienţi
  + Pacienta însărcinată sau care alăptează
  + Pacienți ale căror tumori prezintă mutație sensibilizantă EGFR sau translocație ALK
  + Pacienți cu metastaze cerebrale active (netratate), cu meningită carcinomatoasă, boală autoimună activă sau cei cu afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică

**IV. Tratament și mod de administrare**

1. **Doze recomandate:**

Nivolumab - 360 mg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni

Ipilimumab - 1 mg/kg administrat intravenos, pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni Chimioterapie pe bază de săruri de platina administrată la fiecare 3 săptămâni (x2 cicluri)

* + După finalizarea a 2 cicluri de chimioterapie, tratamentul se continuă cu 360 mg Nivolumab administrat intravenos la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg Ipilimumab la fiecare 6 săptămâni
  + In cazul aparitiei unor efecte secundare semnificative, atribuite ipilimumab-ului, acesta poate fi oprit, iar nivolumab continuat in monoterapie (tot 360 mg la 3 saptamani).

1. **Durata tratamentului:**

* Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.
* Tratamentul poate fi continuat și după progresia bolii dacă pacientul este stabil din punct de vedere clinic şi medicul oncolog consideră că pacientul obține un beneficiu clinic ca urmare a tratamentului

1. **Mod de administrare:**

* Nivolumab:
* se poate utiliza Nivolumab 120 mg x 3 flacoane sau Nivolumab 100 mg si 40 mg, in functie de achizitii si stocurile existente
* este administrat în perfuzie intravenoasă cu durata a 30 minute (nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus)
* perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm
* doza totală de Nivolumab necesară poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%)
* Nivolumab trebuie administrat primul, urmat de administrarea Ipilimumab și apoi de chimioterapie (toate în aceeași zi); pentru fiecare perfuzie se vor utiliza pungi şi filtre pentru perfuzie diferite
* Ipilimumab
* poate fi folosit pentru administrare intravenoasă, fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%), până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml.
* Chimioterapia pe bază de săruri de platina – regimuri utilizate:
* carboplatină (AUC 5 sau 6) și pemetrexed 500 mg/m2 urmata sau nu de terapie de întreținere cu pemetrexed (indiferent de histologie)
* cisplatin 75 mg/m2 și pemetrexed 500 mg/m2 urmata sau nu de terapie de întreținere cu pemetrexed (pentru NSCLC non-scuamos);
* carboplatină (ASC 6) și paclitaxel 200 mg/m2 (pentru NSCLC scuamos).

1. Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare
   * Nu se recomandă creşterea sau scăderea dozelor pentru Nivolumab în asociere cu alți agenți terapeutici.
   * Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
   * Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu Ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat, fie doar a Nivolumab în monoterapie, in functie de evaluarea medicului curant asupra cauzei efectului secundar.
   * În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi
   * Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab nu trebuie reluat în timpul imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare. La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare, se va utiliza profilaxia cu antibiotice pentru a preveni infecţiile oportuniste.

**V. Monitorizarea Tratamentului**

* În tratamentul de primă linie al NSCLC, evaluările imagistice se recomandă a fi efectuate la fiecare 6 săptămâni de la prima doză de tratament si apoi în primele 12 luni, apoi la fiecare 12 săptămâni până la progresia bolii sau până la oprirea tratamentului (intervalele la care va fi efectuata evaluarea imagistica vor fi stabilite de catre medicul curant, in functie de particularitatile pacientului respectiv).
* Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

**VI. Criterii de intrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
* reacții adverse cardiace și pulmonare care pun viața în pericol sau al reacțiilor severe recurente
* Tratamentul cu Nivolumab în asociere cu Ipilimumab trebuie oprit definitiv:
* in cazul recurenței oricărei reacţii adverse mediată imun severe, cât şi în cazul oricărei reacţii adverse mediată imun care pune viaţa în pericol:
* Diaree sau colită de grad 4
* Cresteri de grad 3 sau 4 ale valorilor transaminazelor sau bilirubinei totale
* Cresteri de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei
* Cazuri de hipertiroidism sau hipotiroidism, care pun viața în pericol
  + in cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei
* Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile administrați agenților terapeutici

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

**C. CANCER COLORECTAL METASTAZAT  (face obiectul unui contract cost-volum)**

**I. Indicaţii:**

Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat în tratamentul cancerului colorectal metastazat cu deficiență de reparare a nepotrivirii ADN-ului sau cu instabilitate microsatelitară de grad înalt (MSI-H/dMMR), după chimioterapie anterioară pe bază de asocieri de fluoropirimidine, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
* Diagnostic confirmat histologic de cancer colorectal recurent sau metastazat MSI-H/dMMR care au prezentat progresia bolii în timpul sau după cel puțin o linie anterioară de chimioterapie cu fluoropirimidine și oxaliplatină sau irinotecan, sau care nu au tolerat această terapie anterioară
* Pacienților cărora li s-a administrat cel mai recent tratament anterior în context adjuvant trebuie să fi prezentat progresia bolii în timpul chimioterapiei adjuvante sau în decurs de 6 luni de la finalizarea acesteia
* Status de performanță ECOG 0 sau 1

**III. Criterii de excludere**

* Pacienta însărcinată sau care alăptează
* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

**Contraindicații relative** (combinația nivolumab plus ipilimumab poate fi utilizată, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*:

* Metastaze cerebrale sau letomeningeale active, netratate
* Prezența unei afecțiuni auto-imune activă care necesită tratament imunosupresiv sistemic
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică
* Insuficienţa hepatică severă
* Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

*\*Pacienţii cu scor inițial de performanţă ≥ 2, metastaze cerebrale sau leptomeningeale active, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiul clinic pentru CRC metastazat dMMR sau MSI-H. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte*.

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică**:

* Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

**Doze:**

Doza recomandată este de nivolumab 3 mg/kg în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrată intravenos la fiecare 3 săptămâni, pentru primele 4 doze.

Aceasta este urmată apoi de o a doua fază în care nivolumab este administrat în monoterapie pe cale intravenoasă în doză de 240 mg la fiecare 2 săptămâni. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab cu ipilimumab.

*Grupe speciale de pacienţi*

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Nivolumab – fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ipilimumab – fiecare ml de medicament conţine 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Nivolumab și Ipilimumab se administrează cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm. Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumab este numai pentru administrare intravenoasă, acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumab poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
* Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab sau de ipilimumab

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de iniţierea tratamentului.

Reacţiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvenţă mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

Reacţiile adverse de orice grad au fost raportate la 85% dintre pacienți, cele mai frecvente (>20%) fiind diareea (27%) și pruritul (21%). Reacţiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 32% dintre pacienți, cu creșterea aspartat aminotransferazei (AST; 8%), creșterea alanin aminotransferazei (ALT; 7%), creșterea lipazei (5%), anemie (3%), colită (3%), diaree (3%), creșterea transaminazelor (3%) și erupții cutanate (3%).

Reacţiile adverse selectate de orice grad au apărut la 39% (piele), 32% (endocrin), 27% (gastrointestinal), 26% (hepatic), 8% (renal) și 7% (pulmonar) dintre pacienți și majoritatea reacţiilor adverse selectate au fost de gradul 1 sau 2.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
* Nivolumab în monoterapie sau în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în caz de:
* Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
* Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
* Decizia medicului sau a pacientului

Recomandările privind oprirea definitivă sau întreruperea temporară a dozelor, cât și recomandările detaliate privind conduita terapeutică în cazul reacţiilor adverse mediate imun, sunt prezentate și în RCP-urile agenților terapeutici

**VIII. Prescriptori**

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

**D. MEZOTELIOM PLEURAL MALIGN (face obiectul unui contract cost –volum)**

**I. Indicaţii**

Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului pleural malign nerezecabil, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 113 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
* Diagnostic confirmat histologic de mezoteliom malign pleural
* Boala avansată nerezecabilă
* Status de performanță ECOG 0 sau 1

**III. Criterii de excludere**

* Mezotelioame primitive peritoneale, pericardice și testiculare (tunica vaginalis)
* Pacienta însărcinată sau care alăptează
* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

**Contraindicații relative** (combinația nivolumab plus ipilimumab poate fi utilizată, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*:

* Metastaze cerebrale active, netratate
* Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică
* Insuficienţa hepatică severă
* Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

*\*Pacienții cu boală pulmonară interstițială, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică și cei cu metastaze cerebrale (cu excepția cazului în care, înainte de includerea în tratament, metastazele cerebrale au fost rezecate chirurgical sau tratate cu radioterapie stereotactică și nu s-a observat nicio evoluție a acestora în decurs de 3 luni) au fost excluși din studiul pivot pentru tratamentul de primă linie al mezoteliomului malign pleural nerezecabil. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte*.

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică**:

* Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

**Doze:**

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 3 săptămâni în asociere cu 1 mg/kg ipilimumab administrat intravenos pe durata a 30 minute la fiecare 6 săptămâni.

*Tratamentul se continuă până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii*.

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumab în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

*Grupe speciale de pacienţi*

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Nivolumab – fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ipilimumab – fiecare ml de medicament conţine 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. nivolumab și ipilimumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm. Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumab poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
* Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab sau de ipilimumab

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de iniţierea tratamentului.

Reacţiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvenţă mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

Incidența reacţiilor adverse de orice grad a fost de 80% dintre pacienții tratați cu nivolumab plus ipilimumab; reacţiile adverse de gradul 3 sau 4 au apărut la 31% dintre pacienți. Cele mai frecvente reacţii adverse de orice grad care au condus la întreruperea tratamentului au fost colita și diareea. La pacienții tratați cu nivolumab plus ipilimumab, cele mai frecvente reacţii adverse mediate imun, de orice grad, au fost erupțiile cutanate (13%), hipotiroidismul/tiroidita (12%) și diareea/colita (9%), iar cele mai frecvente reacţii adverse mediate imun de grad 3 sau 4 au fost hepatita (5%), diaree/colită (4%) și erupțiile cutanate (3%).

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
* Nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în caz de:
* Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
* Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
* Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

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

**E. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN (face obiectul unui contract cost volum)**

**I. Indicaţii**

Nivolumab în asociere cu ipilimumab este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 ≥ 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
* Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
* Boala avansată nerezecabilă sau care nu poate fi tratată cu radio-chimioterapie cu intenție curativă sau boală recurentă sau metastazată
* Expresie PD-L1 ≥ 1% la nivelul celulelor tumorale
* Status de performanță ECOG 0 sau 1

**III. Criterii de excludere**

* Pacienţi diagnosticaţi cu adenocarcinom esofagian
* Expresie PD-L1 < 1% la nivelul celulelor tumorale
* Pacienta însărcinată sau care alăptează
* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

**Contraindicații relative** (nivolumab în asociere cu ipilimumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*:

* Metastaze cerebrale active, netratate
* Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
* Pacienţi cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene (aorta, trahee)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică
* Insuficienţa hepatică severă
* Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

*\*Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2, metastaze cerebrale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic. În absența datelor, nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică**:

* Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

**Doze:**

Doza recomandată de nivolumab este de fie 3 mg/kg la fiecare 2 săptămâni fie de 360 mg la fiecare 3 săptămâni, administrat intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu ipilimumab 1 mg/kg, administrat intravenos pe durata a 30 minute, la fiecare 6 săptămâni.

*Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.*

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu ipilimumab, dacă se întrerupe temporar administrarea oricăruia dintre aceste medicamente, se va întrerupe temporar şi administrarea celuilalt medicament. Dacă se reia utilizarea după o amânare a administrării dozei, se poate relua administrarea fie a tratamentului asociat sau a nivolumab în monoterapie, pe baza evaluării individuale a pacientului.

*Grupe speciale de pacienţi*

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Nivolumab – fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ipilimumab – fiecare ml de medicament conţine 0,1 mmol (sau 2,30 mg) sodiu. Se va avea în vedere acest aspect în tratamentul pacienţilor care respectă o dietă cu restricţie de sodiu.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilimumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab și ipilumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. nivolumab și ipilimumab trebuie administrate cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm. Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Ipilimumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Ipilimumab poate fi folosit pentru administrare intravenoasă fără diluare sau poate fi diluat cu soluţie de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau soluţie de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile până la concentraţii între 1 şi 4 mg/ml. Ipilimumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus intravenos.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
* Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab sau de ipilimumab

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Atunci când nivolumab este administrat în asociere, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată înainte de iniţierea tratamentului.

Reacţiile adverse mediate imun au survenit cu o frecvenţă mai mare atunci când nivolumab a fost administrat în asociere cu ipilimumab, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie.

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în asociere cu ipilimumab, cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (50%), erupțiile cutanate tranzitorii (38%), diareea (37%), greaţa (31%), pruritul (29%), durerea musculo-scheletică (28%), febra (25%), tusea (24%), scăderea apetitului alimentar (23%), vărsăturile (20%), dispneea (19%), constipaţia (19%), artralgia (19%), durerea abdominală (18%), hipotiroidia (16%), cefaleea (16%), infecțiile tractului respirator superior (15%), edemul (13%) şi amețelile (11%).

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
* Nivolumab în asociere cu ipilimumab trebuie oprit definitiv în caz de:
* Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
* Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
* Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 147, cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”** **Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 147, cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM**

**1. MELANOMUL MALIGN**

**I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum):**

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi, în două situaţii:

* 1. Indicaţia 1 - pentru pacienţi diagnosticaţi în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienţii cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) - indicaţie de tratament cu intenţie paleativă.
  2. Indicaţia 2 - pentru pacienţi diagnosticaţi cu stadiile III sau IV de boală, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenţie chirurgicală - indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă.

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

**II. Criterii de includere**

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie paleativă:

A. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici

* vârsta mai mare de 18 ani
* Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
* Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
* Status de performanţă ECOG 0-2\*)
* Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea sa fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere)\*)

Nivolumabum se administrează în monoterapie.

B. Pentru pacienţii cu următoarele caracteristici

* vârsta mai mare de 18 ani
* Melanom avansat local şi/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
* Evaluarea extensiei bolii locale, regionale şi la distanţă (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiile IIIC sau IV de boală
* Status de performanţă ECOG 0-1
* Este permisă prezenţa metastazelor cerebrale, cu condiţia ca acestea să fie tratate şi stabile, fără corticoterapie de întreţinere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doză de întreţinere) la iniţierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, în dozele şi pe durata prevăzută în protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienţii cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă:

* vârsta mai mare de 18 ani
* Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv adenopatii şi/sau leziuni secundare la distanţă)
* Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.
* Status de performanţă ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere - valabile pentru ambele indicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Pacienta însărcinată sau care alăptează
* Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc.) - boala evolutivă dovedită cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
* Prezenţa unei afecţiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto-imun; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab\*)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
* Insuficienţa hepatică severă\*)
* Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\*) Observaţie:

Pentru pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu există o alternativă terapeutică eficientă pentru indicaţia curentă (mai ales pentru pacienţii fără mutaţii la nivelul BRAF), nivolumab în monoterapie poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienţii cu Boala interstiţială pulmonară simptomatică, Insuficienţă hepatică severă, Hepatita virală C sau B în antecedente sau pacienţi care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiţii fiind contraindicaţii absolute.

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicaţii):

* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC şi IV
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului currant

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie paleativă:

Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.

Pentru pacienţii pentru care Nivolumab la iniţiere se administrează în asociere cu Ipilimumab, pe durata administrării Ipilimumab doza de Nivolumab este de 1 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 30 de minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 administrări, urmată de faza a doua de administrare a Nivolumab în monoterapie. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

* la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se foloseşte doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
* la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab-ipilimumab, dacă se foloseşte doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât şi în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariţia unei toxicităţi inacceptabile.

Doze, tehnica administrare, valabilitate - pentru indicaţia de tratament cu intenţie adjuvantă:

* Doza pentru indicaţia adjuvantă este de 240 mg la 2 săptămâni, pe durata a 30 minute sau 480 mg la 4 săptămâni, pe durata a 60 minute.
* În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

Grupe speciale de pacienţi:

* Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.
* Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
* Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
* Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
* Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după iniţierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

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

* Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8 - 12 săptămâni) şi/sau alte investigaţii paraclinice în funcţie de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
* Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată şi se recomandă consult interdisciplinar.
* Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

**VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupţia cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) şi greaţa (14%), creşterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creşterea valorii fosfatazei alcaline, creşterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacţii adverse frecvente (între 1% şi 10% incidenţă): infecţii ale tractului respirator superior, reacţie la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, ameţeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipaţie, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletic, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creşterea valorii lipazei, creşterea valorii amilazei, neutropenie

Reacţii adverse mai puţin frecvente (sub 1% incidenţă): reacţie anafilactică, hipersensibilitate, insuficienţă suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial şi abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstiţială, insuficienţă renală

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

* *Pneumonită mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2 - 4 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

* *Colită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab şi iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

* *Hepatită mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

În cazul creşterilor de grad 3 sau 4 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creşterilor de grad 2 ale concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creşterilor de grad 4 ale concentraţiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon

În cazul creşterilor de grad 2 sau 3 ale concentraţiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5 - 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obţine nicio ameliorare în pofida iniţierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon şi tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

* *Endocrinopatii mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond. Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a glandei tiroide. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

În cazul insuficienţei suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată corticoterapia de substituţie fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcţiei glandelor suprarenale şi a concentraţiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1 - 2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamaţia acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcţiei hipofizare şi a concentraţiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituţie hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab şi trebuie iniţiată, după cum este necesar, terapia de substituţie cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituţiei cu insulină.

* *Erupţii cutanate mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupţiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat.

În cazul erupţiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupţiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1 - 2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism şi sindrom miastenic. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice, au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat. Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice şi clinice) în absenţa beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenţie, având în vedere posibilitatea de apariţie a falsei progresii de boală, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni şi numai dacă există o nouă creştere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.
* Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol - în funcţie de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor. La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii prin creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni.

**VIII. Prescriptori**

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

**2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, non-small cell lung cancer)**

**I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulţi.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
* Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic
* Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):

* Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
* Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
* Insuficienţă hepatică severă\*)
* Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică

* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3,T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

* Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
* Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

* *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
* Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

**VIII. Prescriptori**

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

**3. CARCINOMUL RENAL AVANSAT**

**I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulţi.

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

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
* Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile şi celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepţia celor uroteliale)
* Progresia bolii, în timpul sau după cel puţin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicaţii relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):

* Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
* Prezenţa unei afecţiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecţiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
* Insuficienţa hepatică severă\*)
* Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\*) Nota: pentru pacienţii cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor, pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică

* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

* Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute administrat intravenos.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

* + Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
  + Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
  + Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
  + Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
* Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, RMN, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

* *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului.

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
* Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

**VIII. Prescriptori**

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

**4. LIMFOM HODGKIN (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin - în monoterapie**

**I. Indicaţii**

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere în tratament**

* Pacienţi adulţi cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) şi tratament cu brentuximab vedotin

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Tratament**

Tratamentul cu nivolumab trebuie iniţiat şi supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doza recomandată:

* 240 mg la fiecare 2 săptămâni în perfuzie de 30 minute

Ajustări ale dozei:

* NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
* Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranţa şi tolerabilitatea individual

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Reacţia adversă mediată imun | Severitate | Ajustarea tratamentului |
| Pneumonită mediată imun | Pneumonită de grad 2 | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătăţirea modificărilor radiologice şi până la încheierea corticoterapiei |
|  | Pneumonită de grad 3 sau 4 | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Colită mediată imun | Diaree sau colită de grad 2 şi 3 | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară |
|  | Diaree sau colită de grad 4 | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Hepatită mediată imun | Creştere de grad 2 a concentraţiei plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale | Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul iniţial al valorilor testelor de laborator şi până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară |
|  | Creştere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale | Se întrerupe permanent tratamentul. |
| Nefrită şi disfuncţie renală mediată imun | Creştere de grad 2 sau 3 a creatininei | Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul iniţial şi până la încheierea corticoterapiei |
|  | Creştere de grad 4 a creatininei | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Endocrinopatii mediate imun | hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3 | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamaţiei acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituţie hormonală în condiţiile absenţei simptomelor |
|  | insuficienţă suprarenaliană grad 2 |
|  | Diabet zaharat grad 3 |
|  | Hipotiroidism grad 4 | Se întrerupe permanent tratamentul |
|  | Hipertiroidism grad 4 |  |
|  | Hipofizită grad 4 |  |
|  | insuficienţă suprarenaliană grad 3 sau 4 |  |
|  | Diabet zaharat grad 4 |  |
| Erupţii cutanate mediate imun | Rash cutanat grad 3 | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor şi până la încheierea corticoterapiei |
| Rash cutanat grad 4 |
|  | Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermoliză necrotică toxică (TEN) | Se întrerupe permanent tratamentul |
| Alte reacţii adverse mediate imun | Grad 3 (prima apariţie) | Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor |
|  | Miocardita grad 3 | Se întrerupe permanent tratamentul |
|  | Grad 4 sau grad 3 recurent; persistenţa grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi. | Se întrerupe permanent tratamentul |
|  | | |
| Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Naţional de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4). | | |

* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, nivolumab trebuie întrerupt şi administraţi corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.
* În cazul în care pentru tratamentul unei reacţii adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacţiei adverse se va iniţia reducerea dozei acesteia timp de cel puţin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.
* La pacienţii la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecţiilor oportuniste.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

Mod de administrare:

* Nivolumab se administrează numai intravenos sub formă de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.
* NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
* Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2 - 1,2 μm.
* Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluţiei de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentraţie minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluţiei de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluţiei de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
* Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

Durata tratamentului:

Tratamentul trebuie continuat cât timp se observă un beneficiu clinic sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

**V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

* Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
* Examen clinic
* Hemoleucograma
* Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
* Examene imagistice
* În timpul şi după terminarea tratamentului:
* Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
* Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

**VI. REACŢII ADVERSE:**

a. Reacţii adverse mediate imun:

În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat şi cetoacidoză diabetică.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor endocrinopatiilor şi pentru modificări ale funcţiei tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului şi aşa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

Pacienţii pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal şi hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecţiune de fond.

Semnele şi simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepţia cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

* *Erupţii cutanate mediate imun*

Trebuie manifestată precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienţii care au avut anterior o reacţie adversă cutanată severă sau care a pus viaţa în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

* *Alte reacţii adverse mediate imun*: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita şi rabdomioliza).

b. Reacţii legate de administrarea perfuziei.

* În cazul unei reacţii severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.
* Pacienţii cu reacţii adverse uşoare sau moderate pot fi trataţi cu nivolumab sub supraveghere atentă şi cu utilizarea de premedicaţie conform ghidurilor locale de profilaxie a reacţiilor legate de perfuzii.

**VII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII:**

* S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creştere iniţială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariţia unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienţii clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.
* Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienţilor care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel aşteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) şi mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potenţial crescut de apariţie a complicaţiilor legate de transplant.
* Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepţia cazului în care beneficiul clinic depăşeşte riscul potenţial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficace timp de cel puţin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.
* La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.
* Din cauza reacţiilor adverse potenţiale, cum este fatigabilitatea, pacienţilor trebuie să li se recomande precauţie atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.
* Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienţii ce urmează o dietă cu restricţie de sodiu.
* Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici şi a altor terapii imunosupresoare la momentul iniţial, înaintea iniţierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferenţe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică şi alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după iniţierea administrării nivolumab în scopul tratării reacţiilor adverse mediate imun.

**VIII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea hematologie şi oncologie medicală.

**5. CARCINOAME SCUAMOASE DIN SFERA ORL AVANSATE**

**I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap şi gât recurent sau metastazat, la adulţi la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucală, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
* Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap şi gât), recurent/metastazat, confirmat histologic
* Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe bază de săruri de platină

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):

* Determinări secundare cerebrale de boală nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
* Pacientii cu carcinom nazofaringian – pot beneficia de nivolumab după eșecul chimioterapiei de linia 1 (pentru boală avansată), daca medicul curant apreciază că beneficiile depășesc riscurile asociate cu o condiție care nu a fost evaluată în studiile clinice de înregistrare (au fost excluși la înrolarea în trial clinic pacientii cu carcinom nazofaringian)
* Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab\*)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
* Insuficienţa hepatică severă\*)
* Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\*) Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, carcinom nazofaringian avansat cu progresie la chimioterapia efectuată ca linia 1 pentru boală metastazată sau recurentă după tratament definitiv multimodal, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecţiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecţiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absenţa după tratamentul specific, insuficienţă hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolaţi în aceste studii clinice pivot. La aceşti pacienţi nivolumab poate fi utilizat cu precauţie, chiar şi în absenţa datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică

* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platină. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior iniţierii imunoterapiei. Sunt permise excepţii justificate.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

* Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

* + Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.
  + Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici (≥ 65 de ani).
  + Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
  + Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
* Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8 - 12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigaţii imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
* Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
* Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu (timp de cel puţin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

* *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
* Decizia medicului sau a pacientului

!! ATENŢIE - S-au observat răspunsuri atipice (şi anume, o creştere tranzitorie iniţială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienţii cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne iniţiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creştere documentată la interval de 4 - 8 săptămâni).

**VIII. Prescriptori**

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

**6. CANCER ESOFAGIAN SAU DE JONCȚIUNE ESO-GASTRICĂ – tratament adjuvant pentru boala reziduala patologica după tratament neoadjuvant cu chimioradioterapie și intervenție chirurgicală**

**I. Indicaţii**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al cancerului esofagian sau de joncțiune eso-gastrică, la pacienții adulți care prezintă boală patologică reziduală după tratament neoadjuvant anterior cu chimioradioterapie.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani,
* Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom sau carcinom cu celule scuamoase al joncțiunii eso-gastrice sau esofagian
* Stadiul TNM - II sau III pentru care au primit chimio-radioterapie neoadjuvantă, urmată de intervenție chirurgicală radicală (rezecție completă).
* **Stadiul II definit prin**:
* IIA - T1N2M0, T2N1M0 sau T3N0M0;
* IIB - T1N3aM0, T2N2M0, T3N1M0 sau T4aN0M0.
* **Stadiu III definit prin**:
* IIIA - T2N3aM0, T3N2M0, T4aN1M0, T4aN2M0 sau T4bN0M0
* IIIB - T1N3bM0, T2N3bM0, T3N3aM0, T4aN3aM0, T4bN1M0 sau T4bN2M0
* IIIC - T3N3bM0, T4aN3bM0, T4bN3aM0 sau T4bN3bM0
* **Categoriile T si N fiind definite astfel**:
* T1 tumora limitată la mucoasa și submucoasa stomacului.
* T1a tumora limitată la mucoasa gastrică
* T1b tumora invadează submucoasa
* T2 tumora invadează stratul muscular al stomacului
* T3 tumora invadează seroasa stomacului
* T4 tumora a depășit seroasa stomacului și este împărțită în T4a și T4b:
* T4a tumora a depășit seroasa stomacului
* T4b tumora a invadat alte organe sau structuri ale organismului situate în apropierea stomacului, cum ar fi ficatul, pancreasul, esofagul sau peretele abdominal.
* N0 nu există ganglioni limfatici invadați.
* N1 – 1-2 ganglioni limfatici regionali invadați.
* N2 – 3-6 ganglioni limfatici regionali invadați.
* N3 este împărțit în N3a și N3b:
* N3a – 7-15 ganglioni limfatici regionali invadați.
* N3b - minim 16 ganglioni limfatici regionali invadați.
* **Ganglioni regionali pentru stomac** sunt considerate următoarele stații ganglionare:
* ***Inferior (dreapta) gastrici****,*
* Marea curbură, Omentul mare, Gastro-duodenali, Gastro-colici, Gastro-epiploici (dreapta sau NOS), Gastro-hepatici, Piloric (inclusiv subpiloric și infrapiloric), Pancreatico-duodenali
* ***Splenici***
* Gastro-epiploici (stânga), Pancreaticolienali, Peripancreatici, Hilar splenici
* ***Superior (stânga) gastric***
* Curbura mică, Omentul mic, Gastro-pancreatici (stânga), Gastrici (stânga), Paracardiaci, Cardia, Cardio-esofagieni
* ***Perigastric, NOS***
* ***Celiaci***
* ***Hepatici***
* **Ganglioni regionali pentru esofagul inferior** sunt considerate următoarele stații ganglionare:

Gastrici stângi, Cardiali, Perigastrici, Mediastinali posteriori, Curbura mică

* Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
  + Intervenție chirurgicală radicala – rezecție R0: minim 1 mm de marginile de rezecție proximală, distală sau circumferențială.
  + Boală patologică reziduală (absența unui răspuns patologic complet) cu o clasificare a tumorii și a ganglionilor limfatici cel puțin ypT1 și/sau ypN1 în piesele de rezecție
* Scor de performanță ECOG de 0 sau 1
* Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu 4 - 16 săptămâni înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolaumab

**III. Criterii de excludere**

* Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
* **Contraindicații**: Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):
* Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
* Insuficienţa hepatică severă\*)
* Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ - determinare viremie)\*)

*\*) Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 2 sau la care nu s-a efectuat chimioradioterapie (CRT) concomitentă înainte de intervenția chirurgicală sau la cei cu boală rezecabilă în stadiul IV (boală oligometsatatică), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus – punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar şi în absența datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.*

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică

* Evaluare clinică, imagistică și endoscopică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne - este obligatorie evaluarea imagistică și endoscopică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6-8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică - analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană - TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

* Nivolumab poate fi administrat în două variante de dozaj (și secvențialitate):
  + Doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos, ***pentru primele 16 săptămâni***, urmat de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute, până la durata totală a tratamentului de 12 luni. Prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg.
  + Doza fixă de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, pe toată durata de administrare a tratamentului de 12 luni
* Dacă pacientul trebuie să fie schimbat de la doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg
* Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienţi

* Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu - fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
* Copii şi adolescenţi - siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
* Pacienţi vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
* Insuficienţă renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
* Insuficienţă hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 - 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
* Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos - soluţie Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare - pentru reacţia hepatitică, etc.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii - examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
* Endoscopia digestivă superioară poate fi necesară, alături de evaluarea imagistică, pentru excluderea recidivei bolii maligne.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (30%), erupţia cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) şi greaţa (12%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

* *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
* Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
* Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

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

**7.** **CARCINOM UROTELIAL – tratament adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecţiei radicale a CUIM**

**I. Indicaţii**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul adjuvant al carcinomului urotelial cu invazie musculară (CUIM), cu expresie PD-L1 ≥1% la nivelul celulelor tumorale, la adulţi cu risc crescut de recidivă, după efectuarea rezecţiei radicale a CUIM.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienților efectiv tratați pentru această indicație, se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
* Pacienţi cu diagnostic confirmat histologic de carcinom urotelial cu origine în vezica urinara, ureter, sau pelvis renal, care au beneficiat de intervenţie chirurgicală cu viză radicală (R0) și care prezintă risc ridicat de recidivă
* **Riscul ridicat de recidivă este definit astfel:**
  + Stadiul patologic pT3, pT4a sau pN+ pentru pacienții care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin și pacientul nu este eligibil sau refuză chimioterapia combinată adjuvantă pe bază de cisplatin și
  + Stadiu patologic de la ypT2 la ypT4a sau ypN+ pentru pacienții care au primit chimioterapie neoadjuvantă pe bază de cisplatin
* Pacienții eligibili trebuie să fie liberi de boală macroscopic – clinic și imagistic, loco-regional și la distanță și:
  + Intervenție chirurgicală radicala – rezecție R0
* Expresie tumorala PD-L1 ≥ 1%
* Status de performanță ECOG de 0 sau 1
* Intervenția chirurgicală (rezecție completă) a fost efectuată cu 90 de zile înainte de inițierea tratamentului adjuvant cu nivolumab

III. Criterii de excludere

* Pacienta care este însărcinată sau care alăptează
* **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* **Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*):

1. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*)
2. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)\*)
3. Boala interstiţială pulmonară simptomatică\*)
4. Insuficienţa hepatică severă\*)
5. Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)\*)

\*) *Pacienții cu scor inițial de performanță ECOG ≥ 2, boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică (vezi mai sus – punctele 1-5) au fost excluși din studiul clinic de înregistrare pentru această indicație. Deoarece nu există o alternativă terapeutică semnificativă, la acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar şi în absența datelor pentru aceste grupe de pacienţi, după o analiză atentă a raportului risc potenţial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte*.

**IV. Tratament**

Evaluare pre-terapeutică:

* Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului afecțiunii maligne – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de iniţierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească absența semnelor macroscopice de boală. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6-8 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică – analizele minimale care trebuie efectuate înaintea iniţierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza şi/sau lipaza, funcţia tiroidiană – TSH, T3, T4, ionograma serică (Na, K), precum şi alţi parametri în funcţie de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluţie, valabilitate

* Nivolumab se administrează în doza fixă de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, pe durata a 30 minute administrat intravenos, sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni (durata perfuziei de 60 de minute). Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni la doza de 240 mg la fiecare 2 ăptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg.
* Durata maximă a tratamentului cu nivolumab este 12 luni pentru această indicație, atât timp cât se observă beneficiul tratamentului (absența recidivei de boală) sau până când nu mai este tolerat de pacient

Grupe speciale de pacienţi

* Pacienţii care urmează o dietă cu restricţie de sodiu – fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg).
* Copii şi adolescenţi – siguranţa şi eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare
* Pacienţi vârstnici – nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).
* Insuficienţă renală – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.
* Insuficienţă hepatică – pe baza rezultatelor de farmacocinetică populaţională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

* Nu se recomandă creşterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcţie de profilul individual de siguranţă şi tolerabilitate.
* În funcţie de severitatea reacţiei adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv şi administraţi corticosteroizi.
* Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5 – 4 mg/kgc, în funcţie de tipul efectului secundar şi de intensitatea acestuia.
* Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nici o ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
* Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după iniţierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
* Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituţie de săruri (per os sau intravenos – soluţie Ringer) – p entru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstiţială, hepato-protectoare – pentru reacţia hepatitică, etc.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.).

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

Cele mai frecvente evenimente adverse au fost pruritul (23,1%), oboseala (17,4%) și diareea (16,8%). Majoritatea reacţiilor adverse au fost de intensitate uşoară până la moderată (grad 1 sau 2).

* *Pneumonită mediată imun*

S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecţiune pulmonară interstiţială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice şi radiologice şi a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacităţi focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee şi hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Colită mediată imun*

Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea diareei şi a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală şi prezenţa de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Hepatită mediată imun*

Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creşterea concentraţiilor plasmatice ale transaminazelor şi ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecţioase şi cele asociate bolii.

* *Nefrită sau disfuncţie renală mediată imun*

Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncţie renală severă. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor sugestive pentru nefrită şi disfuncţie renală. Majoritatea pacienţilor se prezintă cu creşteri asimptomatice ale concentraţiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

* *Endocrinopatii mediate imun*

Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

* *Reacţii adverse cutanate mediate imun*

Au fost observate erupţii cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) şi necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluţie letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit şi pacientul direcţionat către o unitate specializată pentru evaluare şi tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

La mai puţin de 1% dintre pacienţii trataţi cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacţii adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial şi abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic şi encefalită. În cazul reacţiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severităţii reacţiei adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab şi administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacţii adverse mediate imun severe şi al oricărei reacţii adverse mediate imun care pune viaţa în pericol.

* *Reacţii legate de administrarea perfuziei*

În studiile clinice au fost raportate reacţii severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacţii severe sau care pune viaţa în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab şi administrat tratamentul medical adecvat.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Recidiva bolii pe parcursul tratamentului.
* Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă se va opri după 12 luni, în absenţa progresiei bolii sau toxicităţii inacceptabile.
* Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariţiei oricărei reacţii adverse severe mediată imun, cât şi în cazul unei reacţii adverse mediată imun ce pune viaţa în pericol
* Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

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

**8. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC**

**I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost –volum)**

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, cu expresie PD-L1 ≥ 1% la nivelul celulelor tumorale, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 95 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
* Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
* Boala avansată nerezecabilă sau care nu poate fi tratată cu radio-chimioterapie cu intenție curativă sau boală recurentă sau metastazată
* Expresie PD-L1 ≥ 1% la nivelul celulelor tumorale
* Status de performanță ECOG 0 sau 1

**III. Criterii de excludere**

* Expresie PD-L1<1% la nivelul celulelor tumorale
* Pacienta însărcinată sau care alăptează
* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

**Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*:

* Metastaze cerebrale active, netratate
* Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
* Afecţiuni cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică
* Insuficienţa hepatică severă
* Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

*\*Pacienții cu scor inițial de performanță ≥ 2, metastaze cerebrale active, boală autoimună activă, afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică sau cu risc crescut de sângerare sau fistulă din cauza invaziei aparente a tumorii în organele localizate adiacent tumorii esofagiene, au fost excluși din studiul clinic. În absența datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapia trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică**:

* Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

**Doze:**

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, administrată intravenos pe durata a 30 minute, în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină.

*Tratamentul cu nivolumab este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii*.

*Grupe speciale de pacienţi*

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. OPDIVO trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm.

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
* Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

Atunci când Nivolumab este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele.

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost greața (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipația (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupțiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%), pruritul (11%) şi hipoalbuminemia (10%).

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
* Nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie oprit definitiv în caz de:
* Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
* Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
* Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

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

**9. CARCINOM SCUAMOS ESOFAGIAN, AVANSAT NEREZECABIL, RECURENT SAU METASTATIC DUPĂ CHIMIOTERAPIE ANTERIOARĂ**

**I. Indicaţii (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului scuamos esofagian avansat, nerezecabil, recurent sau metastazat, după chimioterapie anterioară pe bază de fluoropirimidine în asociere cu săruri de platină, la adulți.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
* Diagnostic confirmat histologic de carcinom cu celule scuamoase sau carcinom adenoscuamos al esofagului
* Boala avansată nerezecabilă, recurentă sau metastazată, în progresie sub/după chimioterapie pe bază de sare de platină și fluoropirimidine sau pacienţi care nu tolerează chimioterapia stadard pe bază de sare de platină și fluoropirimidine
* Speranță de viață estimată de cel puțin 3 luni
* Status de performanță ECOG 0 sau 1

**III. Criterii de excludere**

* Pacienta însărcinată sau care alăptează
* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi

**Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*:

* Metastaze cerebrale active, netratate
* Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab\*
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
* Pacienţi cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator)
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică
* Insuficienţa hepatică severă
* Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

*\*Pacienţii cu scor inițial de performanţă ≥ 2, cu metastaze cerebrale care au fost simptomatice sau care au necesitat tratament, cu invazie tumorală aparentă în organele localizate adiacent esofagului (de exemplu, aortă sau tract respirator), boală autoimună activă sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul. În absenţa datelor, nivolumab trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienţi, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte*.

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică**:

* Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

**Doze:**

Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg nivolumab la fiecare 2 săptămâni.

*Grupe speciale de pacienţi*

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi.nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm.

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
* Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

În setul de date cumulat provenit din administrarea nivolumab în monoterapie, cele mai frecvente reacţii adverse (≥ 10%) au fost fatigabilitatea (44%), durerea musculo-scheletică (28%), diareea (26%), erupţiile cutanate tranzitorii (24%), tusea (22%), greața (22%), pruritul (19%), scăderea apetitului alimentar (17%), artralgia (17%), constipația (16%), dispneea (16%), durerea abdominală (15%), infecțiile tractului respirator superior (15%), febra (13%), cefaleea (13%), anemia (13%) și vărsăturile (12%).

Majoritatea reacţiilor adverse au fost uşoare până la moderate (grad 1 sau 2).

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
* Nivolumab trebuie oprit definitiv în caz de:
* Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
* Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
* Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

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

**10. CANCER GASTRIC, DE JONCȚIUNE ESO-GASTRICĂ SAU ESOFAGIAN, AVANSAT SAU METASTATIC**

**I. Indicaţii**

Nivolumab în asociere cu chimioterapie combinată pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină este indicat pentru tratamentul de primă linie al adenocarcinomului gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, avansat sau metastazat, HER2-negativ, la pacienții adulți ale căror tumori prezintă expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5.

Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie si linie de tratament, se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta cel puțin 18 ani
* Diagnostic confirmat histologic de adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian, inoperabil sau metastatic
* Status HER 2 negativ si expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) ≥ 5
* Pacienţii care au încheiat de peste 6 luni neoadjuvanţa sau adjuvanţa (chimioterapie sau radio-chimioterapie) sunt eligibili
* Status de performanță ECOG 0 sau 1

**III. Criterii de excludere**

* Pacienta însărcinată sau care alăptează
* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Status HER2 pozitiv
* Expresie PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, combined positive score) < 5

**Contraindicații relative** (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*:

* Metastaze cerebrale active, netratate
* Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab)
* Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison
* Boala interstiţială pulmonară simptomatică
* Insuficienţa hepatică severă
* Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

*\*Pacienții care au avut scor inițial de performanță ECOG ≥ 2, metastaze la nivelul sistemului nervos central netratate, boală autoimună activă confirmată sau suspectată, sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică, au fost excluși din studiul clinic pentru adenocarcinom gastric, de joncțiune eso-gastrică sau esofagian. În absenţa datelor, nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienţi, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte.*

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică**:

* Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

**Doze:**

Doza recomandată este de 360 mg nivolumab, administrată intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 3 săptămâni sau de 240 mg nivolumab administrat intravenos pe durata a 30 minute în asociere cu chimioterapie pe bază de fluoropirimidine și săruri de platină administrată la fiecare 2 săptămâni. *Tratamentul este recomandat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii*.

*Grupe speciale de pacienţi*

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Fiecare ml din acest medicament conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest medicament conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. OPDIVO trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 minute,. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm.

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, PET-CT, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
* Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab

Atunci când nivolumab este administrat în asociere cu chimioterapie, se va consulta RCP-ul pentru celelalte medicamente incluse în terapia asociată pentru informații privind dozele.

**VI. Efecte secundare. Reacţii adverse mediate imun**

În setul de date provenit din administrarea nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni sau 360 mg la fiecare 3 săptămâni în asociere cu chimioterapie, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost greața (51%), fatigabilitatea (41%), neuropatia periferică (34%), scăderea apetitului alimentar (32%), constipația (31%), diareea (30%), vărsăturile (26%), stomatita (19%), durerea abdominală (19%), erupțiile cutanate tranzitorii (19%), durerea musculo-scheletică (18%), febra (17%), edemul (inclusiv edemul periferic) (13%), tusea (12%), pruritul (11%) şi hipoalbuminemia (10%).

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
* Nivolumab în asociere cu chimioterapie trebuie oprit definitiv în caz de:
* Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
* Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
* Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155, cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB**

**1. CARCINOMUL UROTELIAL**

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi:

* după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau
* la cei care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatin și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%\*

\**Pacienţii cu carcinom urotelial netrataţi anterior trebuie selectaţi pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat*.

1. **Criterii de includere**

* vârsta ≥ 18 ani
* diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic
* boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivata inoperabila.
* status de performanta ECOG 0 - 2
* pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin **sau** care prezinta recidiva bolii in timpul sau in primele 12 luni după tratament sistemic adjuvant sau neoadjuvant, cu un regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

1. **Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanța de baza sau excipienți
* Sarcina sau alăptare

**Contraindicații relative**

\* Insuficienta hepatica in orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cu boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi*;* pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronica de etiologie virala, infecție HIV etc.

\* *În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient*.

1. **Tratament**

**Doza si mod de administrare**

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat. Perfuzia **nu** trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială de Atezolizumab trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

*Durata tratamentului -* până la progresia bolii, sau pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat in considerare la recomandarea medicului curant, daca pacientul nu prezinta o deteriorare simptomatica semnificativa.

*Doze întârziate sau omise -* dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se așteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menţine un interval de 3 săptămâni între doze.

*Modificările dozei pe durata tratamentului -* nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

**Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab** (***la latitudinea medicului curant care va aprecia raportul risc-beneficiu si cu acordul pacientului***)**:**

* În cazul toxicităţilor de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală
* În cazul recurenţei oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3
* În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacţiei adverse.
* În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicităţii asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

**Monitorizarea tratamentului**:

**Evaluare pre-terapeutica**:

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat al bolii
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) si/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale si / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

**Monitorizarea răspunsului la tratament si a toxicităţii**:

* Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (intre 2 si maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

1. **Criterii pentru întreruperea tratamentului**:

* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se recomanda repetarea evaluării imagistice, la 4-8 săptămâni de la cea care arata progresia bolii si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – **in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului**
* Decizia medicului curant
* Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

1. **Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau tratamentului de susţinere. Au fost observate reacţii adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacţiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezoliumab.

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

**Pneumonită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1-2 mg/kg şi zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

**Colită mediată-imun**

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viaţa în pericol; este indicată intervenţie de urgenţă).

**Hepatită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) şi bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

**Endocrinopatii mediate-imun**

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală, hipofizită şi diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab .

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de endocrinopatii. Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.

Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienţei suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1-2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent), precum şi tratamentul de substituţie hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie iniţiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obţine controlul metabolic cu terapie de substituţie cu insulină.

**Meningoencefalită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent

**Reacţii asociate perfuziei**

Reacţiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

**Alte reactii adverse mediate imun**: pancreatită, miocardită, nefrita, miozita, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe şi letale. In functie de gradul de severitate al reactiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amanata si administrati corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil. Administrarea trebuie intrerupta definitiv in cazul recurentei oricarei reactii adverse de grad 3 mediata imun si in cazul oricarei reactii adverse de grad 4, mediata imun.

1. **Prescriptori**

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

**2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NON-SMALL CELL LUNG CANCER)**

**A. Indicatia terapeutica** (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.

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

**I. Criterii de includere**:

* Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
* Status de performanta ECOG 0-2
* Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, confirmat histologic
* Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie.
* Progresia bolii, in timpul sau după tratament anterior la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutații.

**II. Criterii de excludere**:

* Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
* Sarcina sau alaptare

***Contraindicații relative****:*

* Insuficienta hepatica moderata sau severa
* Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienți cu funcție hematologică şi a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemica medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

*În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.*

**III. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutica:***

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifica pentru mutațiile prezente EGFR - in funcție de decizia medicului curant;
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

***Doza*:**

Doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasăla interval de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat.**

***Durata tratamentului*:**

* până la pierderea beneficiului clinic
* până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

***Modificarea dozei***:

* Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
* In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi.
* Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
* Administrarea trebuie întreruptă definitiv in cazul recurentei oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun si in cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potentiale.*

***Grupe speciale de pacienți***:

***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

***Insuficiență hepatica***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

***Copii şi adolescenți***

Siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

***Pacienți vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, in funcție de decizia medicului curant si de posibilitățile locale
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

**V. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1**

**VI.** **Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului pana la dispariția beneficiului clinic
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* Decizia medicului sau a pacientului.

**VII. Prescriptori**

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

**B. Indicație terapeutica** (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienţii cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor ţintite corespunzătoare

**Acesta 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**:

* Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
* Indice al statusului de performanta ECOG 0-2
* Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, **fără** celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic si imagistic
* Progresia bolii, in timpul sau după tratament anterior, la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala „ALK pozitiva”), care au primit tratamente țintite corespunzătoare pentru acest tip de mutații.

1. **Criterii de excludere:**

* Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
* Sarcină

**Contraindicații relative\*:**

\*Insuficienta hepatica severa, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronica de etiologie virala*,* etc

*\* În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

1. **Tratament**

**Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:**

Pe parcursul ***fazei de inducție***, **doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg**, administrată prin perfuzie intravenoasă, **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat**, urmată deadministrarea de **bevacizumab, paclitaxel** și apoi de **carboplatină**. Ciclurile de tratament in faza de inducție se repeta la interval de **trei săptămâni** si se administrează **patru** sau **șase cicluri**.

Faza de inducție este urmată de ***faza de întreținere*** (fără chimioterapie), în care se administrează **atezolizumab în doză de 1200 mg** administrata prin perfuzie intravenoasa **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni,** administrată subcutanat**.** urmat de administrarea de **bevacizumab** administrat prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de **trei săptămâni**.

**Evaluare pre-terapeutica:**

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - in funcție de decizia medicului curant;
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) si/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale si / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

**Durata tratamentului:**

Se recomandă ca pacienţii să fie tratați cu atezolizumab până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie radiologica inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continua tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologica a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologica a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant si este recomandat daca nu exista progresie clinica (simptomatica).

**Modificarea dozei**:

**NU** se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie ***amânată*** si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau 1, într-un interval de maxim 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

**Grupe speciale de pacienți:**

*Insuficienţă renală* - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

*Insuficienţă hepatica*: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderata. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficienţă hepatică severa. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient

*Copii şi adolescenți*: siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

*Pacienți vârstnici*: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

*Statusul de performanţă:* Pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC

**IV**. **Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

**V.** **Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1**

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* In cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, daca nu exista o deteriorare simptomatica semnificativa.
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun (gradul 3 toxicitate) sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (gradul 4 toxicitate). *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* Decizia medicului sau a pacientului.

**VII**. **Prescriptori**

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

**C. Indicație terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):**

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprima PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT sau pe ≥10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI) si care nu prezinta NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR. **Testarea EGFR şi ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp.**

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

**I. Criterii de includere**:

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanta ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiul metastatic de boală.
5. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT sau pe ≥10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI).

**II. Criterii de excludere**:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.
2. Sarcina sau alaptare.
3. Tratament sistemic anterior pentru stadiu avansat de boală.
4. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK **(testarea EGFR şi ALK nu este necesară la pacienții diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp)**

***Contraindicații relative****:*

* Insuficienta hepatica moderata sau severa
* Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienți cu funcție hematologică şi a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemica medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

*În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.*

**III. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutica:***

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei.
* Determinarea scorului PD-L1, statusul mutațional ALK, EGFR.
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

***Doza*:**

Doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasăla interval de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de trei săptămâni, administrată subcutanat.**

***Durata tratamentului*:**

* până la pierderea beneficiului clinic
* până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

***Modificarea dozei***:

* Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
* In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi.
* Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
* Administrarea trebuie întreruptă definitiv in cazul recurentei oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun si in cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potentiale.*

***Grupe speciale de pacienți***:

***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

***Insuficiență hepatica***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

***Copii şi adolescenți***

Siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

***Pacienți vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, in funcție de decizia medicului curant si de posibilitățile locale
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

**V. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1**

**VI.** **Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului pana la dispariția beneficiului clinic
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* Decizia medicului sau a pacientului.

**VII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

**D. Indicație terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):**

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecție completă și chimioterapie pe bază de săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC, cu risc înalt de recurență, ale căror tumori exprima PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT si care nu prezinta NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR (cu durata limitata de tratament de 1 an).

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

**I. Criterii de includere**:

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanta ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Stadiul II-IIIA de boală rezecată complet cu risc înalt de recurență (conform Anexei nr. 1)
5. Chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină, administrată anterior.
6. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT.

**II. Criterii de excludere**:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.
2. Sarcina sau alaptare.
3. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.

***Contraindicații relative****:*

* Insuficienta hepatica moderata sau severa
* Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienți cu funcție hematologică şi a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemica medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

*În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.*

**III. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutica:***

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor ce pot beneficia de intervenție chirurgicală radicală;
* Evaluarea eligibilității pentru administrarea tratamentului pe bază de săruri de platină;
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

***Doza*:**

Doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasăla interval de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de trei săptămâni, administrată subcutanat.**

***Durata tratamentului*:**

* până la recidiva bolii sau
* până când toxicitatea devine imposibil de gestionat sau
* până la 1 an.

oricare din situatii intervine prima.

***Modificarea dozei***:

* Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
* In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi.
* Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
* Administrarea trebuie întreruptă definitiv in cazul recurentei oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun si in cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potentiale.*

***Grupe speciale de pacienți***:

***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

***Insuficiență hepatica***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

***Copii şi adolescenți***

Siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

***Pacienți vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, in funcție de decizia medicului curant si de posibilitățile locale
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

**V. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1**

**VI.** **Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Intreruperea tratamentului datorită apariției posibilelor leziuni de boală la examenele imagistice, fără deterioare simptomatică specifică bolii oncologice, va putea fi stabilită de către medicul curant după eliminarea posibilității diagnosticului unei false progresii de boală (după repetarea examenului imagistic respectiv la interval de 4-6 săptămâni)
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun care pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* Decizia medicului sau a pacientului.

**VII. Prescriptori**

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală

**3. CANCERUL BRONHO-PULMONAR CU CELULE MICI (EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, ES-SCLC)**

Atezolizumab, în asociere cu săruri de platina (carboplatin sau cisplatin) şi etoposide, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți.

**Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

**I. Criterii de includere**:

* Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
* Indice al statusului de performanta ECOG 0-2
* Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiul extins, confirmat imagistic

**II. Criterii de excludere**:

* Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
* Sarcina

***Contraindicații relative***\*:

\* *Insuficienta hepatica in orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronica de etiologie virala, etc.*

\**În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient*.

**III. Tratament:**

**Evaluare pre-terapeutica**:

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) si/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale si / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

**Doza si mod de administrare**:

Pe parcursul fazei de inducţie, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat, urmat de carboplatin/cisplatin, apoi de etoposid administrat în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etoposid se va administra, de asemenea, în perfuzie intravenoasă, în zilele 2 şi 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, daca aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.

Faza de inducție este urmată de o fază de întreținere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeași doză de 1200 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă, la intervale de trei săptămâni **SAU 1875 mg la interval de 3 săptămâni, administrată subcutanat**. Atezolizumab poate fi administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de către medicul curant.

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii, sau pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat in considerare la recomandarea medicului curant, daca pacientul nu prezinta o deteriorare simptomatica semnificativa.

**Modificarea dozei**:

**NU** se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

**Grupe speciale de pacienți**:

*Insuficiența renală:* nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

*Insuficiența hepatica*: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderata. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficienţă hepatică severa. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

*Copii şi adolescenţi*: siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

*Pacienţi vârstnici*: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

*Statusul de performanţă Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* > 2: pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de ES-SCLC.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (intre 2 si maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare.

**V. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun** - **a se vedea cap. V de la pct. 1**

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* In cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, daca nu exista o deteriorare simptomatica semnificativa.
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* Decizia medicului sau a pacientului.

**VII. Prescriptori**

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

**4. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV** (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul ***cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat***, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 ≥ 1% și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

**Acesta indicație 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**
   * vârstă peste 18 ani;
   * ECOG 0-1;
   * Pacienți cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic si imunohistochimic prin absența factorului de creștere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen (ER) și a receptorului de progesteron (PR);
   * Pacienți cu statusul expresiei PD-L1 ≥1%.
2. **Criterii de excludere**
   * Pacienți care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
   * Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
   * Sarcina

**Contraindicații relative\*:**

\* Insuficienta hepatica severa, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronica de etiologie virala*,* etc

*\* În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

1. **Tratament**

**Evaluare pre-terapeutica**

* Evaluare imagistica prin care se arata stadiul avansat de boala
* Bilanț biologic (va fi stabilit de către medicul curant)
* Consulturi de specialitate (cardiologic, etc – vor fi stabilite de către medicul curant)

**Doza si mod de administrare:**

***Doza recomandată de Atezolizumab este de 840 mg sau de 1200mg,*** administrat prin perfuzie intravenoasă, **SAU 1875 mg la interval de 3 saptamani, administrată subcutanat,** urmatăde administrarea a ***nab-paclitaxel in doza de 100 mg/m2***. La fiecare **ciclu de 28 zile**, ***Atezolizumab*** trebuie administrat **la fiecare 14 zile pentru doza de 840mg, respectiv la fiecare 21 zile pentru doza de 1200mg administrată în perfuzie intravenoasă SAU 1875mg administrată subcutanat**, iar ***nab-paclitaxel*** trebuie administrat **în zilele 1, 8 și 15**.

Dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată (decalată) pentru a menține intervalul adecvat între doze.

**NU** se recomandă ***reduceri*** ale ***dozei de Atezolizumab***.

**Durata tratamentului**

Tratamentul se va administra pacienţilor până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistica a bolii, in cazul in care nu exista si progresie clinica (simptomatica).

1. **Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica periodică – medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient.
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora.
* Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare.

1. **Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun** - **a se vedea cap. V de la pct. 1**

1. **Întreruperea tratamentului**

Tratamentul cu atezolizumab se oprește definitiv în următoarele situații:

* apariția progresiei imagistice a bolii daca nu exista beneficiu clinic sau daca exista si progresie clinica (simptomatica)
* apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat,
* apariția unei reacții adverse severe mediată imun (gradul 4, amenințătoare de viața) sau reapariția unei reacții de gardul 3 (cu excepția anumitor endocrinopatii); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* la decizia medicului/pacientului.

1. **Prescriptori**

Medici specialiști oncologie medicală (inițierea si continuarea tratamentului cu Atezolizumab).

**5.** **CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC)** (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin **codul 102** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**I. Criterii de includere**:

* vârsta ≥ 18 ani
* diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic non-invaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză
* status de performanță ECOG –0-2
* pacienții cu HCC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale
* pacienții care au contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a co-morbidităţilor asociate sau pacienții cu HCC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală
* dintre pacienții cu ciroză hepatică sunt eligibili cei cu clasă Child-Pugh A
* înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie să efectueze EDS și varicele esofagiene trebuie evaluate și tratate conform standardelor; pentru pacienții care au efectuat EDS în decurs de 6 luni înainte de inițierea tratamentului nu este necesară repetarea procedurii
* pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HBV (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic
* funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

**II. Criterii de excludere:**

* HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte – colangiocarcinom și HCC
* pacienții cu varice esofagiene netratate sau tratate incomplet, cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare
* ascita moderată sau severă
* istoric de encefalopatie hepatică
* coinfecția cu VHB și VHC – pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfectați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament
* metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă
* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
* alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab\*

\**După o evaluare atentă a riscului potențial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab in asociere cu bevacizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale*.

1. **Tratament**

**Doza și mod de administrare:**

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni **SAU 1875 mg la interval de 3 saptamani, administrată subcutanat**. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administreaza în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kgc la interval de 3 săptămâni.

**Durata tratamentului**

Tratamentul se continuă până la ***pierderea beneficiului clinic*** sau ***toxicitate inacceptabilă***. La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

**Modificarea dozei**:

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

Pacienții pot întrerupe fie tratamentul cu atezolizumab, fie pe cel cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

**Grupe speciale de pacienți**:

*Insuficienţa renală:*

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficienţă renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

*Insuficienţa hepatică*:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

*Sarcina***:**

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

*Alăptarea***:**

Nu se cunoaşte dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Atezolizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

*Fertilitatea*

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilităţii.

**IV.** **Monitorizarea tratamentului**

* Examen imagistic – examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cat posibil la intervale de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant
* Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar
* Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

1. **Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun**: ***a se vedea cap. V de la pct. 1***

Cele mai frecvente reacții adverse (toate gradele) ale asocierii atezolizumab plus bevacizumab au fost hipertensiunea arterială, oboseală, proteinurie, creșteri ale transaminazelor, prurit/erupții cutanate, diaree, dureri abdominale, apetit diminuat, pirexie, constipatie, creșterea bilirubinei serice, greață, tuse, reacții infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie și eritrodisestezie palmo-plantară.

**Reacții infuzionale**:

În cazul reacțiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate crește timpul de perfuzie la 60-90min. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii infuzionale de grad 3 sau 4.

**Măsuri de precauţie specifice HCC**:

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potențial letal, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab.

La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice, înainte de începerea tratamentului cu combinația de atezolizumab și bevacizumab.

Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 cu tratament combinat.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

**VI. Criterii de întrerupere ale tratamentului**

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

**Anexa nr. 1**

**Stadializarea cancerului pulmonar AJCC – TNM editia 8**

**Categoria T (tumora primară)**

T1a = tumoră mai mică de 1 cm

T1b = tumoră mai mare de 1 cm, dar mai mică sau egală cu 2 cm

T1c = tumoră mai mare de 2 cm, dar mai mică sau egală cu 3 cm

T2 = dimensiunea tumorii mai mare de 3 cm, dar mai mică/egală cu 5 cm sau tumoră cu invazia bronhiei principale (fără carină), invazia pleurei viscerale (PL1 sau PL2) sau atelectazie sau pneumonita obstructiva până la hil

T2a = tumoră mai mare de 3 cm, dar mai mică sau egală cu 4 cm

T2b = tumoră mai mare de 4 cm, dar mai mică sau egală cu 5 cm

T3 = dimensiunea tumorii mai mare de 5 cm, dar mai mică decât 7 cm sau care invadează direct pleura parietală (PL3), peretele toracic, nervul frenic, pericardul parietal, sau nodul(i) tumoral(i) separaţ(i) în același lob cu tumora primară

T4 = tumoră cu dimensiunea mai mare de 7 cm sau tumoră de orice dimensiune cu invazia diafragmului, mediastinului, cordului, vaselor mari, traheei, nervului laringian recurent, esofagului, corpi vertebrali, carinei sau nodul(i) tumoral(i) separaţi într-un lob ipsilateral diferit tumora primară

**Statusul Ganglionilor (N)**

Nx = ganglionii regionali nu pot fi evaluați

N0 = fără metastaze ganglionare regionale

N1 = sunt invadați ganglionii ipsilaterali peribronșici, hilari sau intrapulmonari, inclusiv invazie directă (prin contiguitate)

N2 = sunt invadați ganglionii mediastinali sau subcarinali ipsilaterali

N3 = afectare ganglionară contralaterală (mediastinal sau hilar); afectarea ganglionilor ipsilaterali sau contralaterali subclaviculari sau supraclaviculari

**Gruparea pe stadii de boală** (cu interes pentru eligibilitatea pentru Atezolizumab)

Stadiul IIA cu tumori >4cm: **T2b, N0, M0**

Stadiul IIB: T1, N1, M0 sau T2, N1, M0 sau T3, N0, M0

Stadiul IIIA: T1, N2, M0 sau T2, N2, M0 sau T3, N1, M0 sau **T4, N0, M0 sau T4, N1, M0**

**Stadiul IIIB: T3, N2, M0”**

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

**”** **Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 169, cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM**

**I.** **Indicaţie**

1. **Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică)**

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

1. **Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esenţială (TE)**

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

1. **Policitemia vera (PV)**

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 200 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

1. **Boala grefa-contra-gazda (bGcG)**

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

**II. Criterii de includere**

**Mielofibroza**

Tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienţi adulţi cu:

* mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
* mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esenţială.

**Policitemia Vera**

Tratamentul pacienţilor adulţi cu policitemia vera care prezintă rezistenţă sau intoleranţă la hidroxiuree.

Rezistenta la hidroxiuree:

1.Tromboze sau hemoragii

sau

2. Simptome persistente legate de boala

sau

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

1. Necesar de flebotomii pentru a mentine nivelul hematocrit < 45%

sau

1. Numarul de leucocite >10 x 109/l si numarul de trombocite >400 x 109/l

sau

1. Reducerea splenomegaliei ≤ 50% sau esec in obtinerea disparitiei simptomatologiei determinate de splenomegalie

Intoleranta la hidroxiuree

1. Toxicitate hematologica la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obține un răspuns complet sau parțial:
2. Numar absolut de neutrofile <1,0 x 109/l

sau

1. Număr de trombocite <100 x 109/l

sau

1. Hemoglobină <10 g / dl

Sau

1. Toxicitate non-hematologica la orice doza de HU:
   1. Ulcere la nivelul membrelor inferioare

sau

* 1. Manifestări mucocutanate

sau

* 1. Simptome gastro-intestinale

sau

* 1. Pneumonită

sau

* 1. Febră

**Boala grefa-contra-gazdă**

Tratamentul pacienților cu vârsta de 12 ani și peste, cu boala grefă-contra-gazdă acută sau boala grefă-contra-gazdă cronică, care au prezentat un răspuns inadecvat la terapia cu corticosteroizi sau alte terapii sistemice.

**III. Criterii de excludere de la tratament**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
* Sarcina
* Alăptare

**IV. Criterii de diagnostic:**

1. **Mielofibroza primară**

(Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

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

1. **Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) şi post Trombocitemie Esenţială (TE)**

(Conform IWG-MRT (Internaţional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment)

* Post PV:

Criterii necesare (obligatorii):

1. Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
2. Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)

Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):

1. Anemia sau lipsa necesităţii flebotomiei în absenţa terapiei citoreductive
2. Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
3. Splenomegalie evolutivă
4. Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpiraţii nocturne, febra > 37.5º de origine necunoscută

* Post TE:

Criterii necesare (obligatorii):

1. Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
2. Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)

Criterii adiţionale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):

1. Anemia şi scăderea hemoglobinei faţă de nivelul bazal
2. Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
3. Splenomegalie evolutivă
4. Prezenţa a minim unul din trei simptome constituţionale: pierdere în greutate, transpiraţii nocturne, febra de origine necunoscută
5. Valori crescute ale LDH
6. **Policitemia vera**

(Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)

Criterii majore

1. Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbați sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbați și > 48% la femei SAU o masă eritrocitară crescută.
2. Biopsie a măduvei osoase care să evidențieze o hipercelularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoțită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).
3. Prezența mutației la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.

Criteriul minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore si criteriul minor)

* Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

Diagnosticul pozitiv necesită întrunirea fie a tuturor criteriilor majore, fie a primelor două, plus a criteriului minor. De asemenea, al doilea criteriu poate fi omis, în cazurile cu poliglobulie marcată persistentă,: Hb peste 18.5g/dl (Hct: 55.5%) la bărbați sau 16.5 g/dl (Hct: 49,5 %) la femei, daca sunt prezente criteriul 3 și cel minor. Cu toate acestea, BOM poate fi contributivă și ȋn aceste cazuri pentru aprecierea gradului de mielofibroză.

1. **Boala grefa-contra-gazdă**

(Criterii de diagnostic pentru Boala-grefa-contra-gazda conform EBMT):

1. **BOALA GREFA CONTRA GAZDA ACUTA**

Principalele organe afectate in cadrul BGcG acuta sunt reprezentate de piele, tractul gastrointestinal si ficatul.

Diagnosticul de BGcG acut poate fi stabilit pe baza semnelor clinice la pacientii ce prezinta eruptie cutanata specifica , crampe abdominale insotite de diaree si nivele crescute ale bilirubinei serice pana la 100 de zile post TCSH.

Se recomanda biopsierea organelor afectate in conditiile in care este posibil. Examenul histopatologic reprezinta cea mai sensibila metoda de dignostic a BGcG.

STADIALIZAREA BOLII DE GREFA CONTRA GAZDĂ ACUTA

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| STADIU | CUTANAT | HEPATIC | DIGESTIV |
| 0 | Fara eritem | Bilirubina  <2mg/dl | Fara sau  < 500ml diaree/zi |
| 1 | Eritem maculopapular pe <25% din suprafata corporala fara alte simptome | Bilirubina  2-<3 mg/dl | Diaree 500-1000 ml/zi  Greata si Varsaturi |
| 2 | Eritem maculopapular cu prurit sau alte simptome ce acopera 25-50 % s.c. sau descuamare locala | Bilirubina  3-<6 mg/dl | Diaree  > 1000-1500 ml/zi  Greata si Varsaturi |
| 3 | Eritrodermie generalizata sau eruptie aculara, papulara sau veziculara simptomatica cu bule sau descuamare pe ≥50% din s.c. | Bilirubina  6-<15 mg/dl | Diaree  >1500ml/zi  Greata si Varsaturi |
| 4 | Dermatita exfoliativa generalizata sau dermatita ulcerativa sau leziuni buloase | Bilirubina  ≥15 mg/dl | Crampe abdominale severe +/- ileus |

GRAD

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| GRAD | STADIU | | |
| Cutanat | Hepatic | Digestiv |
| 0 (Fara) | 0 | 0 | 0 |
| I (Usor) | 1-2 | 0 | 0 |
| II (moderat) | 2-3 | 1 | 1 |
| III ( sever) | 2-3 | 2-3 | 2-3 |
| IV (amenintator de viata) | 2-4 | 2-4 | 2-4 |

1. **BOALA GREFA CONTRA GAZDA CRONICA**

BGcG cronica se aseamana cu bolile autoimune sau alte tulburari de natura imunologica cum ar fi sclerodermia, sindromul Sjogren, colangita biliara primara, bronsiolita obliteranta sau citopenii imune.

Manifestarile apar in medie la 4-6 luni dupa alloTCSH, cand se reduce tratamentul imunospresor.

BGcG acuta reprezinta principalul factor de risc pentru dezvoltarea BGcG cronica.

Manifestarile clinice ale BGcG cronica sunt expuse in tabelul de mai jos :

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Organ | Diagnostice\* | Distinctive\*\* | Alte caracteristici | Comune |
| Piele | Poikiloderma, Lichen plan, Lichen sclerotic, modificari sclerotice, modificari asemantoare cu morfea | Depigmentare | Disfunctii glande sudoripare, Ihtioza, Keratoza pilara, Hiper si hipopigmentari | Prurit,  Eruptie maculopapulara, Inflamatie |
| Cavitate orala | Lichen plan, placard hiperkeratotic, Limitarea deschiderii gurii (secundar sclerozei) | Xerostomie, mucocel, atrofia mucoasei, pseudomembrane, ulcere | Fara | Gingivita, mucozita, eritem, durere . |
| Organe genitale (feminine) | Stenoza vaginala, leziuni cicatriciale, leziuni asemanatoare Lichenului plan | Eroziuni, fisuri, ulcere | Fara | Fara |
| Tub digestiv | Formare de membrane esofagiene,  stenoze sau stricturi esofagiene(pana in 1/3 medie) | Fara trasaturi distinctive | Insuficienta pancreatica | Anorexie, scadere ponderala, greata, varsaturi, diaree  Incapacitate de a lua in greutate. |
| Plamani | Bronsiolita obliteranta (Dg prin biopsie) | Bronsiolita obliteranta (Dg prin probe ventilatorii si examen radiologic) | Fara | Bronsiolita obliteranta cu pneumonie organizata |
| Muschi si articulatii | Fasceita, rigiditate articulara, contracturi | Miozita, polimiozita | Edem, crampe muscular, artralgii, artrite | Fara |
| Ochi | Fara modificari diagnostice | Uscaciune,durere, senzatie de nisip in ochi. Cicatrici conjunctivale, Keratoconjunctivita sicca  Keratita punctata | Fotofobie  Hiperpigmentare perioculara  Blefarita | Fara |
| Hepatic | Fara modificari diagnostice | Fara trasaturi distinctive | Fara | Cresterea bilirubinei , a fosfatazei alcaline serice sau transaminazelor de 2 ori peste limita normala |
| Unghii | Fara modificari diagnostice | Distrofie, fragilitate, striuri, caderea unghiei, onicoliza  Pterigium unghial | Fara | Fara |
| Par | Fara modificari diagnostice | Aparitia de zone de alopecie cicatrizanta sau non-cicantrizanta , leziuni de scalp papuloscuamoase | Rarirea parului neexplicata, Incaruntirea precoce | Fara |
| Maduva osoasa  Hematogena si sistemul imun | Fara modificari diagnostice | Fara trasaturi distinctive | Fara | Trombocitopenie, eozinofilie, limfopenie, hiper- si hipogammaglobulinemie, autoanticorpi (AHAI, PTI), sindrom Raynaud |
| Altele | Fara modificari diagnostice | Fara trasaturi distinctive |  | Poliserozite, neuropatie periferica, sindrom nefrotic, miastenia gravis  Cardiomioptie si tulburari de conducere |

\* modificari suficiente pentru a pune diagnosticul de BGcG cronica

\*\* modificari intalnite in BGcG cronica, dar insuficiente pentru a pune diagnosticul de BGcG cronica

Pentru stabilirea diagnosticului este necesar:

* prezenta a cel putin unei modificari diagnostice din tabelul de mai sus

sau

* prezenta a cel putin unei modificari distinctive cu diagnostic confirmat prin biopsie, teste de laborator sau radiologice in acelasi organ sau in alte organe

Pentru stabilirea prognosticului si a indicatiei de tratament trebuie, pentru fiecare pacient, calculat scorul global BGcC cronica

**V. Tratament:**

Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie iniţiat numai de către un medic cu experienţă în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze:

* **Mielofibroza primară / secundară:**

Doza iniţială recomandată de Ruxolitinib este:

* 15 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite între 100 000/mmc şi 200 000/mmc, şi
* 20 mg de două ori pe zi pentru pacienţii cu un număr de trombocite de peste 200 000/mmc.

Există informaţii limitate pentru a recomanda o doză iniţială pentru pacienţi care prezintă un număr de trombocite între 50 000/mmc şi < 100 000/mmc. Doza iniţială maximă recomandată pentru aceşti pacienţi este de 5 mg de două ori pe zi fiind necesară precauţie la creşterea treptată a dozei la aceşti pacienţi.

Ajustările dozei:

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

Insuficienta renala:

La pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza iniţială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienţii cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% şi administrată de două ori pe zi.

Doza iniţială la pacienţii cu MF şi boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15- 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate postdializă şi numai în ziua efectuării acesteia.

Doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite între 100000/mm3 şi 200000/mm3 .

Doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienţii cu MF şi număr de trombocite >200000/mm3 .

dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare şedinţă de dializă.

Insuficienta hepatica:

La pacienţii cu orice grad de insuficienţă hepatică, doza iniţială recomandată în funcţie de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% şi va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii.

* **Policitemia vera (PV)**

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

Ajustările dozei:

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

Insuficienta renala:

Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi insuficienţă renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.

Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu PV şi boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze

Insuficienta hepatica:

La pacienţii cu orice insuficienţă hepatică, doza iniţială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranţei şi eficacităţii medicamentului

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

* **Boala grefa-contra-gazdă**

Doza iniţială recomandată de Ruxolitinib în tratamentul bolii grefă-contra-gazdă acută și cronică (bGcG) este de 10 mg, administrată oral, de două ori pe zi. Ruxolitinib poate fi adăugat la administrarea continuă de corticosteroizi și/sau inhibitori de calcineurină (ICN).

Ajustarile dozei

Pot fi necesare scăderi ale dozei și întreruperi temporare ale terapiei la pacienții cu bGcG,si cu trombocitopenie, neutropenie sau hiperbilirubinemie totală, după administrarea terapiei standard de susținere, incluzând factori de creștere, terapii antiinfecțioase și transfuzii. Se recomandă o scădere treptată a dozei, cu câte un nivel (de la 10 mg de două ori pe zi până la 5 mg de două ori pe zi sau de la 5 mg de două ori pe zi până la 5 mg o dată pe zi). La pacienții care nu pot tolera Ruxolitinib la o doză de 5 mg o dată pe zi, tratamentul trebuie întrerupt.

Recomandări detaliate privind schemele terapeutice sunt furnizate în tabelul urmator:

|  |  |
| --- | --- |
| Parametru de laborator | Recomandări privind dozarea |
| Număr de trombocite <20 000/mm3 | Se reduce doza cu un nivel. Dacă numărul de trombocite este ≥20 000/mm3 în decurs de șapte zile, doza poate fi crescută la valoarea administrată inițial. În caz  contrar, se menține doza redusă. |
| Număr de trombocite <15 000/mm3 | Se oprește temporar tratamentul până când numărul  de trombocite ≥20 000/mm3, apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică. |
| Număr absolut de neutrofile (NAN)  ≥500/mm3 până la <750/mm3 | Se reduce doza cu un nivel. Se reia administrarea cu doza inițială dacă NAN >1 000/mm3. |
| Număr absolut de neutrofile  <500/mm3 | Se oprește temporar tratamentul până când NAN  >500/mm3, apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică. Dacă NAN >1 000/mm3, se poate relua administrarea cu doza inițială. |
| Creștere totală a bilirubinemiei, care nu este cauzată de bGcG (fără afectare hepatică) | >3,0 la 5,0 x limită superioară a valorilor normale (LNS): Se continuă administrarea cu o valoare de doză mai mică, până când ≤3,0 x LNS. |
| >5,0 la 10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul timp de până la 14 zile, până când bilirubinemia totală  ≤3,0 x LNS. Dacă bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS, administrarea poate fi reluată cu doza curentă. Dacă valoarea nu este ≤3,0 x LNS după 14 zile, se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică. |
| >10,0 x LNS: Se oprește temporar tratamentul până când bilirubinemia totală ≤3,0 x LNS, apoi se reia administrarea cu o valoare de doză mai mică. |
| Creștere totală a bilirubinemiei, cauzată de bGcG (cu afectare  hepatică) | >3,0 x LNS: Se continuă administrarea dozei cu o valoare de doză mai mică, până când bilirubinemia totală este ≤3,0 x LNS. |

Scăderea dozei poate fii luată în considerare în condiţiile obţinerii răspunsului la tratament şi după oprirea tratamentului corticosteroid.Se recomandă o scădere a dozei cu 50% la interval de 2 (două) luni. Dacă repar semnele și simptomele bGcG în timpul sau după scăderea dozelor, trebuie avută în vedere creșterea dozelor.

*Ajustarea dozei la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori care* determină *dubla blocadă, CYP2C9/3A4*

Atunci când ruxolitinib este administrat concomitent cu inhibitori puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau cu inhibitori *care* determină *dubla blocadă* a enzimelor CYP2C9 şi CYP3A4 (de exemplu fluconazol), doza de ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50% şi se va administra de două ori pe zi . Trebuie evitată utilizarea concomitentă a ruxolitinib în asociere cu doze de fluconazol mai mari de 200 mg pe zi.

În timp ce se administrează un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 sau inhibitori duali ai enzimelor CYP2C9 şi CYP3A4, se recomandă o monitorizare mai frecventă (de două ori pe săptămână) a parametrilor hematologici şi a semnelor şi simptomelor ale reacţiilor adverse asociate cu administrarea ruxolitinib.

*Insuficienţă renală*

Nu este necesară ajustarea specifică a dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată.

Doza iniţială recomandată pentru pacienţii cu bGcG şi insuficienţă renală severă este de 5 mg de două ori pe zi. Pacienţii trebuie să fie atent monitorizaţi cu privire la siguranţă şi eficacitate în timpul tratamentului cu ruxolitinib.

Nu există date privind pacienții cu bGcG și boala renala in stadiu terminal (BRST).

*Insuficienţă hepatica*

La pacienții cu implicare hepatică și bGcG și hiperbilirubinemie totală până la >3 x LNS, hemoleucograma trebuie monitorizată mai frecvent, pentru a se identifica toxicitatea și se recomandă o scădere a dozei cu un nivel.

La pacienții cu bGcG cu insuficiență hepatică, neasociată cu bGcG, doza inițială de ruxolitinib trebuie redusă cu 50%

Mod de administrare.

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

Monitorizarea tratamentului:

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

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:**

a) Pentru indicatiile mielofibroza primara/secundara si policitemie vera tratamentul trebuie întrerupt:

* după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătăţire a simptomelor de la începerea tratamentului, în condițiile administrării dozei maxime tolerat
* definitiv la pacienţii care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă menţin o creştere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea iniţială (echivalentul, în mare, al unei creşteri de 25% a volumului splinei) şi nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.

b) Pentru boala grefă contra gazdă tratamentul trebuie întrerupt în caz de afecțiune neresponsivă sau rezistentă la tratamentul cu Ruxolitinib.

**VII. Prescriptori:**

Pentru indicatiile mielofibroza primara/secundara si policitemie vera iniţierea se face de către medicii din specialităţile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)

Pentru indicatia bGcG iniţierea tratamentului se face de către medicii din specialităţile hematologie sau hemato-oncologie pediatrică care au in ingrijire pacienţi post allotransplant de celule stem hematopoietice din centrele specalizate de transplant.

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog, oncolog, hemato-oncologie pediatrică după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

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 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.

**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:
* criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creşteri consecutive ale valorii PSA şi/sau
* 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:
* 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).
* 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, chimioterapie, 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
* 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. 263, cod (R07AX02): DCI IVACAFTORUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

1. **INDICAȚII TERAPEUTICE**
   1. in monoterapie pentru tratamentul copiilor cu vârsta mai mare de 12 luni si având greutate mai mare de 7 kg cat si adolescenților și adulților cu fibroză chistică (FC)/ mucoviscidoză, care prezintă una dintre următoarele mutații de sincronizare (mutații de clasa III) la nivelul genei *CFTR*: ***G551D, G1244E, G1349D,* *G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N* sau *S549R .***
   2. in monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de peste 18 ani, cu fibroză chistică (FC), care prezintă o mutație ***R117H***a genei *CFTR (vezi specificații în tabel 1).*
   3. **in asociere cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor** pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică (FC), care prezintă cel puțin o mutație ***F508del***la nivelul genei CFTR.
2. **CRITERII DE INCLUDERE**

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

1. **CRITERII DE EXCLUDERE**

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

1. **CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI**

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

***a) Absența eficienței tratamentului***

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

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

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

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

***b) Pacient necompliant la evaluările periodice***

***c) Renunțarea la tratament din partea pacientului***

***d) Întreruperea din cauza reacțiilor adverse***

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

**5. DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE**

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

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

**Ivacaftor în monoterapie:**

*Pacienții cu vârsta de cel puțin 6 luni - forma granule*

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

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

**Ivacaftor în asociere:**  **a se vedea protocolul R07AX32**

**Administrare**:

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

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

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

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

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

**Administrarea Ivacaftor- tabel 1**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| * Ivacaftor | * Oral | * **≥ 12 luni** * **Greutate ≥7 kg si <14kg: 50mg granule x2 /zi** * **Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg granule x 2/zi** * **Greutate ≥ 25 kg : 150mg (sub forma de tablete) x 2/zi** | * Copiii având minim 12 luni si minim 7 kg care prezinta una din următoarele mutații (gating mutations) G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R. * R117H 5T sau 7T (dar nu si cei cu 9T) – la acei adolescenți cu vârstă postpubertală daca :   Prezintă manifestări clinice fenotipice de fibroza chistică sau evidența anomaliei de funcție a CFTR   * Ca asociere, tripla terapie cu ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor la pacienții cu vârsta de 6 ani și peste conform protocol R07AX32 * Nu se recomanda celor cu screening pozitiv dar cu diagnostic incert de fibroză chistică * **Monitorizare** * Funcția hepatică la fiecare 3 luni, în primul an de tratament, apoi anual. * Examen oftalmologic înaintea începerii tratamentului și ulterior anual la copiii cu vârstă sub 12 ani. * Testul sudorii înaintea începerii tratamentului și la 6-8 săptămâni de la începerea tratamentului, la 6 luni apoi anual. * Elastaza în materii fecale înaintea începerii tratamentului și ulterior după 6 luni, la copiii cu vârsta între 2 si 6 ani. * Administrarea se face la o masă ce conține grăsimi. * Plicurile (granule) se amestecă cu o linguriță (5 ml) de alimente – piure fructe, iaurt, lapte sau suc aflate la temperatura camerei. După amestecare se pot administra in maximum 1 oră. * Tabletele se înghit întregi, nu se mestecă , nu se pisează. * Dozele se administrează la circa 12 ore interval. * Nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii. * Se verifică întotdeauna posibilele interacțiuni medicamentoase cu tratamentul preexistent sau cu cel recomandat la un moment dat (vezi tabel interacțiuni). |

**Atenționări și precauții speciale**:

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| Afectare hepatica | Doză |
| Ușoară (Child-Pugh Class A) | **Nu necesită ajustarea dozei!** |
| Moderată (Child-Pugh Class B) | * Greutate ≥7 kg si <14kg : 50mg (granule) x1 /zi * Greutate ≥14kg si <25kg: 75mg (granule) x1 /zi * Greutate ≥25kg: 150mg (tablete) x1 /zi |

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

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

Interacțiuni medicamentoase

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Medicament | Efect asupra Ivacaftor | Recomandare |
| Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (*Hypericum perforatum*) | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | Nu se asociază |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină, Eritromicina | Cresc nivelul plasmatic | Scăderea dozei de Ivacaftor  Se administrează de 2 ori pe săptămână   1. kg pana la < 14 kg = 50 mg 2. kg pana la < 25 kg = 75 mg   peste 25 kg = 150 mg |
| Fluconazol | Creste nivelul plasmatic | Reducerea dozei la 1 tb pe zi |
| Claritromicină | Creste nivelul plasmatic | Reducerea dozei la 2 zile pe săptămână sau înlocuirea ei cu azitromicină |
| Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestor medicamente | Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente |
| Corticoizi doze mari | Reduc semnificativ nivelul plasmatic |  |
| Warfarină și derivați | Ivacaftor crește nivelul plasmatic al acestora | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei |
| Midazolam, Alprazolam, Diazepam, Triazolam | Fără efect | fără modificarea dozelor |
| Contraceptive orale | Fără efect | Fără modificarea dozelor |

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

Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

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

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

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

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

**Monitorizarea pacientului** pe parcursul tratamentului cu Ivacaftor:

* **Evaluarea eficienței tratamentului:**

1. Efectuarea testului sudorii la 6-8 săptămâni de tratament sau
2. Efectuarea probelor funcționale respiratorii la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l

* **Luna a 3-a de la inițierea tratamentului** **( anexa 2)** plus:

1. Spirometria la pacientul cu vârstă peste 6 ani și testul sudorii inițial sub 60 mmol/l
2. Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului si al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea Ivacaftor.

* **Luna a 6-a și a 12-a din primul an** de la inițierea tratamentului – reevaluare într-unul din Centrele de Fibroză chistică/mucoviscidoză **- anexa 2.**

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

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

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

**VII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului si vor emite prima prescripție medicala pentru o perioada de maxim 28 zile de tratament. Este recomandat ca medicii prescriptori să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire de la medicul coordonator.

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

**DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI** trebuie să cuprindă următoarele documente:

**1. Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);  
**2. Referat de justificare,** parafat și semnat de medicul specialist/primar  
pediatru / pneumolog / pneumolog pediatru.

**3. Consimțământul informat** al părintelui (tutorelui legal) al copilului sau al  
bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3 a prezentului protocol); **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:   
􀀀DA 􀀀NU  
**4. Bilet de externare** sau scrisoare medicală din unitatea sanitara care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză.   
**5. Buletin de testare genetică** care să ateste diagnosticul de fibroză chistică cu minim o mutație specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului, semnat și parafat de un medic specialist / primar genetician;  
**6. Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);

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

**Anexa 1**  
**Unitatea sanitara**  
……………………………………………………………………….

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

|  |  |
| --- | --- |
| Nume |  |
| Prenume |  |
| Data nașterii  ZZ/LL/AAAA |  |
| Data evaluării  ZZ/LL/AAAA |  |
| Adresa |  |
| Asigurat la CAS |  |
| Telefon, email |  |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal |  |
| Diagnostic complet |  |
| Diagnostic genetic- mutația |  |
| Testul sudorii  (valoare / tip de aparat) |  |
| Antecedente personale fiziologice |  |
| Antecedente personale patologice semnificative  ( afectare pulmonară, digestivă, complicații) |  |
| Date clinice Greutate, Lungime, examen clinic general - elemente patologice |  |
| Date paraclinice | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Testul sudorii ( cu maxim 6 luni anterior) valoare/tip aparat |  |
| Test genetic |  |
| TGO |  |
| TGP |  |
| Bilirubină |  |
| Uree serică |  |
| Creatinină serică |  |
| Ecografie hepatică |  |
| Spirometrie | La pacientul peste 6 ani |
| Data efectuării |  |
| FVC |  |
| FEV1 |  |
| Elastaza în materii fecale (pacient cu vârsta 2-6 ani) |  |
| Examen oftalmologic |  |

SE RECOMANDĂ:

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

Medic :

Semnătura, parafă:

Data completării Fișei de inițiere:

**Anexa 2**

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

**Unitatea Sanitara  
……………………………………………………………………….**  
Tip evaluare  
 [ ] 6 luni; [ ]12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Ivacaftor

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

\*la 6 luni de la inițiere și ulterior anual

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

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

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

SE RECOMANDĂ:

􀶓 􀶘 Continuarea tratamentului cu Ivacaftor – forma farmaceutică................................

doza: ………………. perioada……………….

􀶓 􀶘 Întreruperea tratamentului cu Ivacaftor

Medic curant :

Semnătură, parafă:

Data completării Fișei de monitorizare:

**Anexa 3**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacient

Semnătura:

Părinte/ Tutore legal:

Semnătura:

Medic curant:

Semnătură:”

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
* 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 – 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.

**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

* **Efecte secundare**(toxice) nerecuperate
* **Decizia medicului**
* **Decizia pacientului**de a întrerupe tratamentul

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 315 cod (R07AX32): DCI IVACAFTORUM + TEZACAFTORUM + ELEXACAFTORUM**

* 1. **INDICAȚII TERAPEUTICE**

IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM (IVA/TEZ/ELX) este indicat, în cadrul unei scheme de administrare în asociere cu ivacaftor 59,5 mg, 75 mg sau 150 mg la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste cu fibroză chistică care prezintă cel puțin o mutație F508del la nivelul genei CFTR.

* 1. **CRITERII DE INCLUDERE**
* Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având mutația mai sus menționată
* Vârsta de 2 ani și peste
* Test genetic care să confirme prezența mutației
* Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
  1. **CRITERII DE EXCLUDERE**
* Vârsta sub 2 ani
* Pacienții cu fibroză chistică care nu prezintă mutația menționată anterior
* Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
* Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză( componenta ivacaftor)
  1. **CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI**
* ***Pacient necompliant la evaluările periodice***
* ***Renunțarea la tratament din partea pacientului***
* ***Întreruperea din cauza reacțiilor adverse***
* ***Absența eficienței***

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

* Scăderea valorii obținute la testul sudorii cu 20 mmol/l sau cu cel puțin 20 % din valoarea inițială sau
* creșterea FEV1 cu cel puțin 5% din valoarea preexistentă la spirometria de la 12 luni
* Reducerea cu 20% a exacerbărilor pulmonare
* Îmbunătățirea BMI
* ***Creșteri semnificative ale transaminazelor*** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN si sunt asociate cu bilirubină ce creste de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul intre beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului si se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.
  1. **DOZE SI MOD DE ADMINISTRARE**

**Forma de prezentare**

Kaftrio 60 mg/40/ mg /80 mg granule -plicuri

Kaftrio 75 mg /50mg /100 mg granule -plicuri

Kaftrio 37,5 mg/25 mg/50 mg comprimate filmate

Kaftrio 75 mg/50 mg/100 mg comprimate filmate

IVA/TEZ/ELX se poate iniția doar de către medicii prescriptori. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența mutației indicate in criteriile de includere*.*

Tabel 1. Administrare IVA/TEZ/ELX în terapie combinată cu Ivacaftor

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Varsta* | *Doza de dimineata* | *Doza de seara* |
| 2-6 ani,  <14 kg | 1 plic granule continând fiecare ivacaftor 60 mg/tezacaftor 40 mg/elexacaftor 80 mg | 1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 59,5 mg |
| 2- 6 ani  ≥ 14 kg | 1 plic granule continând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg | 1 plic granule conținând fiecare ivacaftor 75 mg |
| 6 ani și cu G | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 37,5 mg/tezacaftor 25 mg/elexacaftor 50 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 75 mg |
| 6 ani și cu G | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg |
| ≥12 ani | Două comprimate, conținând fiecare ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg | Un comprimat conținând ivacaftor 150 mg |

**Administrare**:

IVA/TEZ/ELX trebuie administrat sincron cu alimente având un conținut lipidic, la o masă sau gustare la care se asociază enzime pancreatice.Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi. Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau sparte înainte de ingerare. Plicurile se dizolva in alimente semisolide sau lichide ( piure de fructe, iaurt, lapte, budinca), la temperatura camerei , condiție în care amestecul este stabil 1 ora.

Doza de dimineață și cea de seară trebuie luate la interval de aproximativ 12 ore, cu alimente care conțin lipide

**Doză omisă**

Dacă au trecut 6 ore sau mai puțin de la doza de dimineață sau de seară omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și să continue conform schemei inițiale.

Dacă au trecut mai mult de 6 ore de la:

* + doza de dimineață omisă, pacientul trebuie să ia doza omisă cât mai curând posibil și nu trebuie să ia doza de seară. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.
  + doza de seară omisă, pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Următoarea doză de dimineață programată trebuie luată la ora obișnuită.

Doza de dimineață și cea de seară nu trebuie administrate în același timp.

**IVA/TEZ/ELX nu se administrează cu suc de grape-fruit sau de portocale roșii .**

**Contraindicații:**  IVA/TEZ/ELX nu se administrează la pacienți cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

**Atenționări și precauții speciale**:

La administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A (de exemplu, fluconazol, eritromicină, verapamil) sau inhibitori puternici ai CYP3A (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicină și claritromicină), doza trebuie redusă conform Tabelului 2 .

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabelul 2. Planul de administrare a dozelor pentru administrarea concomitentă cu inhibitori moderați și puternici ai CYP3A | | | | |
| **Inhibitori moderați ai CYP3A** | | | | |
|  | Ziua 1 | Ziua 2 | Ziua 3 | Ziua 4\* |
| Doza de dimineață | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Un comprimat de IVA | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Un comprimat de IVA |
| 1 plic IVA/TEZ/ELX | 1 plic IVA | 1 plic IVA/TEZ/ELX | 1 plic IVA |
| Doza de seară ^ | Nici o doză | | | |
| \* Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA în zile alternative.  ^ Doza de seară de un comprimat /plic de IVA nu trebuie administrată. | | | | |
| **Inhibitori puternici ai CYP3A** | | | | |
|  | Ziua 1 | Ziua2 | Ziua3 | Ziua 4# |
| Doza de dimineată | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX | Nici o doză | Nici o doză | Două comprimate de IVA/TEZ/ELX |
| 1 plic IVA/TEZ/ELX de 2 ori pe săptămână la interval de 3-4 zile | | | |
| Doza de seară^ | Nici o doză | | | |
| # Se continuă administrarea dozelor cu două comprimate de IVA/TEZ/ELX de două ori pe săptămână, la interval de aproximativ 3 până la 4 zile.  ^ Doza de seară de un comprimat /plic de IVA nu trebuie administrată. | | | | |

*Grupe speciale de pacienți*

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții vârstnici

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă tratamentul la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B). La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea Kaftrio trebuie avută în vedere numai atunci când există o indicație medicală clară și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. Dacă este utilizat, trebuie să se administreze cu precauție, într-o doză redusă (vezi Tabelul 3). Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C), însă se preconizează ca expunerea să fie mai mare decât la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie tratați cu Kaftrio. Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Tabelul 3: Recomandări de utilizare la pacienții cu insuficiență hepatică

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Ușoară (Child-Pugh clasa A) | Moderată (Child-Pugh clasa B)\* | Severă (Child-Pugh clasa C) |
| Dimineața | Nicio ajustare a dozei  -două comprimate de IVA/TEZ/ELX  -un plic IVA/TEZ/ELX | Nu se recomandă administrarea\* Dacă este utilizat: alternați în fiecare zi între administrarea de două comprimate de IVA/TEZ/ELX și un comprimat de IVA/TEZ/ELX | Nu trebuie utilizat |
| Ziua 1-3 – 1plic IVA/TEZ/ELX  Ziua 4- nu se admnistrează  Ziua 5-6- 1plic IVA/TEZ/ELX  Ziua 7- nu se admnistrează |
| Seara | Nicio ajustare a dozei (un comprimat / 1 plic de IVA) | Nici un comprimat / plic de IVA | Nu trebuie utilizat |
| \* La pacienții cu insuficiență hepatică moderată, utilizarea IVA/TEZ/ELX trebuie avută în vedere numai atunci când există o nevoie medicală evidentă și se preconizează că beneficiile depășesc riscurile. | | | |

Insuficiență renală. Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată. Nu există experiență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiul terminal.

Pacienți după un transplant de organ Nu s-a studiat administrarea IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA la pacienții cu FC cărora li s-a efectuat un transplant de organ. Prin urmare, utilizarea la pacienți cu transplant nu este recomandată.

Tabel 4. Interacțiuni medicamentoase

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Medicament | Efect asupra IVA/TEZ/ELX | Recomandare |
| Rifampicina, Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoina, Sunătoarea (*Hypericum perforatum*) | Reduc semnificativ nivelul plasmatic | Nu se asociază |
| Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telitromicină,  Claritromicină | Cresc nivelul plasmatic | **Inhibitori puternici ai CYP3A- vezi recomandări tabel 2** |
| Fluconazol,eritromicină | Creste nivelul plasmatic | **Inhibitori moderați ai CYP3A-vezi recomandări tabel 2** |
| Digoxină, Ciclosporină, Everolimus, Sirolimus, Tacrolimus | crește nivelul plasmatic al acestor medicamente | Se recomandă prudență, asocierea determină accentuarea efectelor secundare ale acestor medicamente |
| Warfarină și derivați | crește nivelul plasmatic al acestora | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului și urmărirea reacțiilor adverse ale warfarinei |
| Contraceptive orale | Fără efect | Fără modificarea dozelor |

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

Cat privesc sarcina și alăptarea nu există date suficiente. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea IVA/TEZ/ELX în timpul sarcinii. In ceea ce priveste alăptarea nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu IVA/TEZ/ELX având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. obținute din sarcini).

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

Tabelul 5. Reacții adverse

|  | | |
| --- | --- | --- |
| **Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe** | **Reacții adverse** | **Frecvență** |
| **Infecții și infestări** | Infecție a tractului respirator superior\*, rinofaringită | foarte frecvente |
| Rinită\*, gripă\* | frecvente |
| **Tulburări metabolice și de nutriție** | Hipoglicemie\* | frecvente |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | Cefalee\*, amețeală\* | foarte frecvente |
| **Tulburări acustice și vestibulare** | Durere auriculară, disconfort auricular, tinitus, hiperemia membranei timpanice, tulburare vestibulară | frecvente |
| Congestie auriculară | mai puțin frecvente |
| **Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale** | Durere orofariangiană, congestie nazală\* | foarte frecvente |
| Rinoree\*, congestie sinusală, eritem faringian, respirație anormală\* | frecvente |
| Respirație șuierătoare\* | mai puțin frecvente |
| **Tulburări gastro-intestinale** | Diaree\*, durere abdominală\* | foarte frecvente |
| Greață, durere abdominală în cadranul superior\*, flatulență\* | frecvente |
| **Tulburări hepatobiliare** | Creșteri ale valorilor transaminazelor | foarte frecvente |
| Alanin aminotransferază crescută\*, aspartat aminotransferază crescută\* | frecvente |
| Leziune hepatică‡ | cu frecvență necunoscută |
| Creșteri ale bilirubinei totale‡ | cu frecvență necunoscută |
| **Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat** | Erupție cutanată tranzitorie\* | foarte frecvente |
| Acnee\*, prurit\* | frecvente |
| **Tulburări ale aparatului genital și sânului** | Formațiune mamară | frecvente |
| Inflamația sânului, ginecomastie, tulburări mamelonare, durere mamelonară | mai puțin frecvente |
| **Investigații diagnostice** | Prezența de bacterii în spută | foarte frecvente |
| Creatinfosfokinază sanguină crescută\* | frecvente |
| Tensiune arterială crescută\* | mai puțin frecvente |
| \*Reacții adverse observate în timpul studiilor clinice cu IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA.  ‡Raportare de leziune hepatică (creșteri ale valorilor ALT și AST și ale bilirubinei totale) provenită din datele după punerea pe piață pentru IVA/TEZ/ELX în asociere cu IVA. Aceasta a inclus, de asemenea, insuficiență hepatică ce a dus la transplant la un pacient cu ciroză și hipertensiune portală preexistente. Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile. | | |

**6. MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU IVACAFTORUM+ TEZACAFTORUM+ELEXACAFTORUM**

La **includerea în Programul de tratament** cu **IVA/TEZ/ELX** se va completa Fișa de evaluare clinică inițială **(anexa 1) la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului ( test genetic, testul sudorii, scrisoare medicală).**

**Monitorizarea pacientului** pe parcursul tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**:

* **Inițierea tratamentului (anexa 1)**
* **Luna a 1/3/6/9/ a de la inițierea tratamentului** **( anexa 2)** , datele fiind completate conform planului de monitorizare
* **Luna a 12 -1 și ulterior anual ( anexa 3)**
* Evaluarea complianței la tratament, verificarea modului de administrare a tratamentului si al medicației concomitente ce poate interfera cu acțiunea IVA/TEZ/ELX, precum și prezența efectelor adverse, se vor efectua la fiecare vizită de monitorizare.

Monitorizarea pacientului în tratament cu **IVA/TEZ/ELX** va fi personalizată (ca interval de monitorizare) în funcție de gradul de afectare hepatică/renală si de complicațiile bolii de fond.

**7. PRESCRIPTORI**

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului si vor emite prima prescriptie medicală pentru o perioada de maxim 28 zile de tratament. După inițierea tratamentului, continuarea acestuia se poate face de medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire.

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

**DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI** trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate);
2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorele legal) al copilului sau al  
   bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 4 a prezentului protocol);
3. **A fost completat consimțământul** de la părinți și/sau pacient pentru acord privind administrarea:   
   􀀀DA 􀀀NU
4. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de fibroză chistică / mucoviscidoză si indicatia de tratament.
5. **Buletin de testare genetică** care să ateste mutația specificată în indicațiile terapeutice ale preparatului
6. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1** a prezentului protocol);
7. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeuti

**Anexa 1**

**Unitatea sanitară**  
……………………………………………………………………….  
**Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu IVA/TEZ/ELX a  
pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză**

|  |  |
| --- | --- |
| Nume |  |
| Prenume |  |
| Data nașterii  ZZ/LL/AAAA |  |
| Data evaluării  ZZ/LL/AAAA |  |
| Adresa |  |
| Asigurat la CAS |  |
| Telefon, email |  |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal |  |
| Diagnostic complet |  |
| Diagnostic genetic- mutații |  |
| Antecedente personale patologice semnificative (afectare pulmonară, digestivă, complicații),declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare în ultimii 2 ani |  |
| Date clinice Greutate, Lungime, IMC, TA, examen clinic general - elemente patologice |  |
| Date paraclinice | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Testul sudorii valoare/tip aparat |  |
| TGO |  |
| TGP |  |
| Bilirubină |  |
| hemogramă |  |
| CK |  |
| Uree serică |  |
| Creatinină serică |  |
| Examen spută |  |
| Ecografie hepatică |  |
| Spirometrie /data |  |
| FVC |  |
| FEV1 |  |
| Examen oftalmologic \* |  |

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

SE RECOMANDĂ:

**IVA/TEZ/ELX ( KAFTRIO)**  
Doza:…………………….

Perioada…………………..

+ IVACAFTOR

Doza: Perioada:  
Medic : Semnătura, parafă:  
Data completării Fișei de inițiere:

**Anexa 2**

**Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu IVA/TEZ/ELX**

Unitatea sanitară **……………………………………………………………………….**  
Tip evaluare  
[ ] 1 luni; [ ]3 luni; [ ] 6 luni; [ ]9 luni;

|  |  |
| --- | --- |
| Nume |  |
| Prenume |  |
| Data nașterii  ZZ/LL/AAAA |  |
| Data evaluării  ZZ/LL/AAAA |  |
| Adresa |  |
| Asigurat la CAS |  |
| Telefon, email |  |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal |  |
| Diagnostic complet |  |
| Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare – număr,interval între 2 evenimente,număr spitalizări |  |
| Date clinice Greutate, Lungime, IMC,TA,examen clinic general - elemente patologice |  |
| Date paraclinice |  |
| Testul sudorii \* (valoare/tip aparat) |  |
| TGO |  |
| TGP |  |
| Bilirubină |  |
| Uree serică |  |
| Creatinină serică |  |
| Examen spută |  |
| Ecografie hepatică# |  |
| Spirometrie a |  |
| Data efectuării |  |
| FVC |  |
| FEV1 |  |
| Elastaza în materii fecale \*\* |  |
| Examen oftalmologic \*\*\* |  |
| Evenimente adverse, efecte secundare , intrerupere tratament – motiv, perioadă |  |

aDaca FEV1 < 40 % - test mers 6 minute la 6 luni ți la 12 luni

\* anual

\*\*la 12 luni de la inițiere și ulterior anual

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

# la 3 luni la pacientul care are afectare hepatică , la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual

SE RECOMANDĂ:  
􀶘 Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX** + Ivacaftor

doza: ………………. perioada……………….  
􀶘 Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+Ivacaftor**

Medic : Semnătură, parafă:

Data completării fișei:

**Anexa 3**

**Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză chistică/mucoviscidoză în tratament cu**

**IVA/TEZ/ELX**

**Unitatea sanitară  
……………………………………………………………………….**  
Tip evaluare  
 [ ]12 luni de la inițiere/ [ ]anual

Anul inițierii tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**

|  |  |
| --- | --- |
| Nume |  |
| Prenume |  |
| Data nașterii  ZZ/LL/AAAA |  |
| Data evaluării  ZZ/LL/AAAA |  |
| Adresa |  |
| Asigurat la CAS |  |
| Telefon, email |  |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal |  |
| Diagnostic complet |  |
| Istoric -afectare pulmonară, digestivă, complicații,declin FEV1, frecvența exacerbărilor pulmonare |  |
| Date clinice Greutate, Lungime, TA,examen clinic general - elemente patologice |  |
| Date paraclinice |  |
| Testul sudorii (valoare/tip aparat) |  |
| TGO |  |
| TGP |  |
| Bilirubină |  |
| Uree serică |  |
| Creatinină serică |  |
| Examen spută |  |
| Ecografie hepatică |  |
| Spirometrie |  |
| Data efectuării |  |
| FVC |  |
| FEV1 |  |
| Elastaza în materii fecale |  |
| Examen oftalmologic |  |
| Evenimente adverse, efecte secundare , intrerupere tratament – motiv, perioadă |  |

SE RECOMANDĂ:  
􀶘 Continuarea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX**, doza: ………………............ perioada……… + IVACAFTOR doza...... perioada.........  
􀶘 Întreruperea tratamentului cu **IVA/TEZ/ELX+IVACAFTOR**  
Medic : Semnătură, parafa Data :

**Anexa 4  
FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZA CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU IVA/TEZ/ELX**

Subsemnatul(a) ………………………………….............................................................……………, cu CI/BI…………...........…pacient /părinte/tutore legal al copilului...........………….................... cu CNP ……………………...........diagnosticat cu fibroză chistică și genotip DF508 ( minim) am fost informat de către ……….......................………………… privind tratamentul medical al bolii cu **IVA/TEZ/ELX in asociere cu Ivacaftor.**

Kaftrio este un medicament care conține substanțele active

* ivacaftor ( ivacaftorum) 37,5 mg/ tezacaftor ( tezacaftorum ) 25 mg și elexacaftor (elexecaftorum) 50 mg comprimate filmate sau
* ivacaftor (ivacaftorum) 75 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de comprimate
* ivacaftor (ivacaftorum) 60 mg, tezacaftor (tezacaftorum) 40 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 80 mg sub formă de granule
* ivacaftor (ivacaftorum) 75mg, tezacaftor (tezacaftorum) 50 mg și elexacaftor (elexacaftorum) 100 mg sub formă de granule

Kaftrio se utilizează in asociere cu Kalydeco (Ivacaftor) în tratamentul pacienților cu fibroză chistică cu vârste de 2 ani și peste care au mutația descrise anterior. Efectul combinat al ELX, TEZ și IVA este creșterea cantității și funcției CFTR-F508del la nivelul suprafeței celulei, ceea ce are ca rezultat o creștere a activității CFTR.Acest efect a fost demonstrat în cadrul unor studii clinice care au stat la baza aprobării de către Agenția Europeană a Medicamentului a acestui medicament pentru fibroza chistică / mucoviscidoză.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecție a tractului respirator superior, rinofaringită, cefalee, amețeală, durere orofariangiană, congestie nazală, diaree, durere abdominală, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, prezența de bacterii în spută

Reacții adverse frecvente (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinnitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare , congestie sinuzală, hiperemie faringiană, greață, formațiuni la nivelul sânilor,hipoglicemie,durere abdominală în etajul superior,flatulență, acnee, prurit, creatinfosfokinază sanguină crescută.

Reacții adverse mai rar întâlnite: hiperemia timpanului, inflamație de glandă mamară (mastita), durere sau inflamație la nivelul mamelonului, wheezing, creștere tensiune arterială.

Tratamentul cu Kaftrio nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani , dacă pacientul este alergic la Kaftrio sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina.

Kaftrio poate afecta modul de acțiune al altor medicamente.

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

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

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

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

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Kaftrio și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică (după un plan de monitorizare).

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a pacientului(dvs. sau copilul dvs) aflat în tratament, a  
eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu KAFTRIO, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 1 lună, apoi la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și explicat mie de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient), sau la solicitarea medicului curant.

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

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

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

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

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

Pacient Semnătura:  
Părinte/ Tutore legal:  
Semnătura:  
Medic curant Semnătură Data”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 344, cod (L01XX41): DCI ERIBULINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”** **Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 344, cod (L01XX41): DCI ERIBULINUM**

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

**Indicația 1:**

Eribulin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente.

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

**Indicația 2:**

Eribulin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu liposarcom nerezecabil cărora li s-a administrat anterior terapie pe bază de antraciclină (cu excepția cazului în care aceasta este inadecvată) pentru boală avansată sau metastatică.

Acestă indicație se codifică la prescriere prin codul 123 (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 neoplasm mamar în stadiu local-avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim de chimioterapie pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții au contraindicatii pentru administrarea acestor medicamente
* Valori ale constantelor hematologice și biochimice care, în opinia medicului oncolog curant, permit administrarea tratamentului cu eribulin în siguranță

*NB. Daca pacientii prezinta hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie acestea trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu eribulin*

**Indicația 2:**

* Vârsta peste 18 ani
* Diagnostic confirmat histologic de liposarcom de părți moi de grad înalt sau intermediar cu unul dintre următoarele subtipuri histologice:
  + Dediferențiat
  + Pleomorf
  + Mixoid/Celulă rotundă
* Boală recurentă nerezecabilă sau metastatică
* Cel puțin 2 linii anterioare de chimioterapie pentru boală avansată, dintre care una fiind în mod obligatoriu o antraciclină (cu excepția cazurilor în care este inadecvată sau contraindicată)
* Status de performanță ECOG 0, 1 sau 2
* Funcție hematologică, renală sau hepatică adecvată în opinia medicului oncolog curant

1. **Criterii de excludere pentru ambele indicații:**

* Număr absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x 109/l la decizia de initiere a tratamentului
* Număr de trombocite < 100 x 109/l la decizia de initiere a tratamentului
* Sarcina
* Neuropatie severă preexistentă
* Pacienți cu sindrom congenital QT/QTc lung; trebuie evitată utilizarea concomitentă a eribulin cu un alt medicament care prelungește intervalul QT/QTc

Contraindicații

* Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* Alăptarea

1. **Tratament si mod de administrare**

**Doza recomandată**

**INFORMAȚII DE DOZARE (Atenție formulare confuză!)**

* **Un ml conţine mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,44 mg.**
* **Fiecare flacon a 2 ml conţine mesilat de eribulin, echivalent cu eribulin 0,88 mg.**

Doza recomandată de eribulin, pentru ambele indicații, sub formă de soluție gata pentru utilizare este de 1,23 mg/m2; aceasta trebuie administrată intravenos, în decurs de 2 până la 5 minute, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile.

În UE, doza recomandată se referă la forma de bază a substanței active (eribulin). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată unui pacient trebuie efectuată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare, care conține eribulin 0,44 mg/ml, și de doza recomandată, de 1,23 mg/m2.

Recomandările de mai jos privind scăderea dozei sunt prezentate de asemenea ca doza de eribulin care trebuie administrată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare

Doza poate fi diluată cu până la 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). **Doza NU trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 5%!**

**Modificări ale dozei**

**Temporizarea administrării dozei în timpul tratamentului**

Administrarea eribulin trebuie temporizată în ziua 1 sau în ziua 8 în oricare dintre următoarele situații:

* + Număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 109/l
  + Număr de trombocite < 75 x 109/l
  + Efecte toxice nehematologice de gradul 3 sau 4

**Reducerea dozei în timpul tratamentului**

În tabelul 1 sunt prezentate recomandările privind reducerea dozei în cazul repetării tratamentului.*După ce a fost redusă, doza de eribulin nu trebuie mărită din nou.*

**Tabel 1- Recomandări privind reducerea dozei:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Reacții adverse după administrarea precedentă a eribulin** | **Doza recomandată de eribulin** |
| **Hematologice:** | 0,97 mg/m2 |
| NAN < 0,5 x 109/l, care durează mai mult de 7 zile |
| NAN < 1 x 109/l, neutropenie complicată cu febră sau infecție |
| Număr de trombocite < 25 x 109/l, trombocitopenie |
| Număr de trombocite < 50 x 109/l, trombocitopenie cu complicații hemoragice sau care necesită transfuzii de sânge sau de masă trombocitară |
| **Nehematologice:** |
| Orice reacție adversă de gradul 3 sau 4 în ciclul precedent |
| **Reapariția oricărei reacții adverse hematologice sau nehematologice, după cum se specifică mai sus** |  |
| În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m2 | 0,62 mg/m2 |
| În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m2 | Se ia în considerare întreruperea administrării |

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande conservarea spermei înaintea tratamentului, deoarece există posibilitatea infertilității permanente ca urmare a tratamentului cu Eribulinum.

Eribulinum poate provoca reacții adverse cum sunt fatigabilitate și amețeli, care pot avea influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă prezintă simptome de fatigabilitate sau amețeli

*Pacienți cu insuficiență hepatică*

*Afectarea funcției hepatice ca urmare a metastazelor*

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) este de 0,97 mg/m2, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B) este de 0,62 mg/m2, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Nu s-a studiat administrarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), dar se anticipează că este necesară o reducere mai marcată a dozei dacă se administrează eribulin la acești pacienți.

*Afectarea funcției hepatice ca urmare a cirozei hepatice*

Acest grup de pacienți nu a fost studiat. Dozele de mai sus pot fi utilizate la pacienți cu insuficiență ușoară și moderată, dar se recomandă monitorizarea atentă, deoarece poate fi necesară reajustarea dozei.

*Pacienți cu insuficiență renală*

Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă prudență și monitorizarea atentă privind siguranța la toți pacienții cu insuficiență renală.

*Pacienți vârstnici*

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcție de vârsta pacientului.

*Neuropatie periferică*

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie și senzorială. Apariția neurotoxicității periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (Tabelul 1.).

În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariției unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienții cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă în comparație cu pacienții incluși în studiu fără această afecțiune.

**Durata tratamentului**: până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

1. **Monitorizarea tratamentului**:

Evaluare imagistica periodica (CT sau RMN sau PET-CT) sau in funcție de particularitatea fiecărui pacient, decizia aparținând medicului curant.

Înaintea administrării fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toți pacienții. Mielosupresia este dependentă de doză și se manifestă în principal sub formă de neutropenie.

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu ghidurile terapeutice curente.

Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este inițiat la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia și III, și pacienți cu tulburări electrolitice.

1. **Criterii pentru intreruperea tratamentului**:

* Progresia obiectivă a bolii
* Efecte secundare (toxice) nerecuperate chiar in condițiile scăderii dozei la 0,62mg/m2
* Decizia medicului
* Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

1. **Prescriptori**: medici cu specialitatea oncologie medicală.”
2. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 374 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 375 cod (L01FF-L01EX): DCI NIVOLUMABUM + DCI CABOZANTINIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 375 cod (L01FF-L01EX): DCI NIVOLUMABUM + DCI CABOZANTINIBUM**

**I. Indicații: (face obiectul unui contract cost volum)**

Nivolumab în asociere cu cabozantinib este indicat pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule renale în stadiu avansat, la adulți.

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

**II. Criterii de includere**

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Confirmare histologică de carcinom renal cu componentă cu celule clare, inclusiv pacienți cu caracteristici sarcomatoide
3. Stadiu avansat inoperabil sau metastatic, netratat anterior
4. Scor de performanță ECOG 0 sau 1

**III. Criterii de excludere**

* Pacientă însărcinată sau care alăptează
* Hipersensibilitate la substanţă activă sau la oricare dintre excipienţi
* Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii/riscuri, conform precizărilor de mai jos)\*:

1. Metastaze cerebrale active, netratate
2. Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicaţie pentru nivolumab
3. Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecţiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)
4. Boala interstiţială pulmonară simptomatică
5. Insuficienţa hepatică severă
6. Infecţie HIV, hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)

*\*Pacienții cu orice metastaze cerebrale active, boală autoimună sau afecțiuni medicale ce necesită imunosupresie sistemică au fost excluși din studiile clinice efectuate cu nivolumab în asociere cu cabozantinib. În absența datelor, nivolumab în asociere cu cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc pentru fiecare pacient în parte*.

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică**:

* Evaluare clinică şi imagistică pentru ***certificarea stadiului avansat al afecțiunii oncologice*** – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea tratamentului. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii tratamentului. ***Sunt permise excepții justificate***
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică și/sau alți parametri, în funcție de decizia medicului curant (*medicul curant, va stabili ce investigații biologice sunt necesare la fiecare pacient în parte*)

**Doze:**

Doza recomandată este fie **nivolumab 240 mg la fiecare 2 săptămâni** sau **nivolumab 480 mg la fiecare 4 săptămâni**, administrat pe cale intravenoasă, în asociere cu **cabozantinib 40 mg** în fiecare zi, administrat pe cale orală.

Dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 240 mg la fiecare 2 săptămâni la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni, prima doză de 480 mg trebuie administrată la două săptămâni după ultima doză de 240 mg. În schimb, dacă pacienții trebuie să fie schimbați de la doza de tratament de 480 mg la fiecare 4 săptămâni la doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni, prima doză de 240 mg trebuie administrată la patru săptămâni după ultima doză de 480 mg.

*Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 luni la pacienții fără progresia bolii.*

Tratamentul cu cabozantinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

*Grupe speciale de pacienţi*

Pacienţi care urmează o dietă cu restricţie de sodiu

Fiecare ml din nivolumab conţine sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Nivolumab conține 10 mg sodiu pe flacon de 4 ml, 25 mg sodiu pe flacon de 10 ml, 30 mg sodiu pe flacon de 12 ml sau 60 mg sodiu pe flacon de 24 ml, ceea ce este echivalent cu 0,5%, respectiv, 1,25%, 1,5% sau 3% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii vârstnici (≥ 65 ani).

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanele vârstnice (cu vârsta ≥ 65 ani).

Insuficienţă renală

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienţi.

Cabozantinib trebuie utilizat cu prudență în insuficiența renală ușoară-moderată (CrCl 30-60 ml/min) și nu este recomandat pentru utilizare în insuficiență renală severă (CrCl < 30 ml/min) din cauza lipsei datelor de siguranță.

Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de nivolumab la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară. Datele provenite de la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienţi. Nivolumab trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 × până la 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] şi orice valoare a AST) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN şi orice valoare a AST).

Cabozantinib nu este recomandat pentru utilizare în insuficiență hepatică severă (Child Pugh C) din cauza lipsei datelor de siguranță.

Mod de administrare

Nivolumab este numai pentru administrare intravenoasă. Acesta se administrează în perfuzie intravenoasă pe durata a 30 sau 60 minute, în funcţie de doză. Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine şi dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μm.

Nivolumab nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

CABOZANTINIB este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea CABOZANTINIB.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

* Evaluarea evoluţiei bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 12-16 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: RMN, scintigrafie, etc.
* Pacienţii trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacţie adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei
* Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc.)
* Testele funcției hepatice şi testele funcției tiroidiene trebuie evaluate la momentul inițial şi înaintea fiecărei doze de combinație. În plus, orice semne sau simptome de reacții adverse mediate imun, inclusiv diaree şi colită, trebuie evaluate în timpul tratamentului
* Nu se recomandă reducerea dozei de nivolumab
* Atunci când nivolumab se administrează în asociere cu cabozantinib, au fost raportate creșteri de gradele 3 și 4 ale valorilor serice ale ALT și AST cu o frecvență mai mare, comparativ cu utilizarea nivolumab în monoterapie la pacienții cu RCC avansat. Valorile serice ale enzimelor hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului și periodic pe toată durata acestuia. Trebuie urmate recomandările privind conduita terapeutică pentru ambele medicamente (consultați RCP-ul pentru cabozantinib). În cazul creșterii valorilor serice ale enzimelor hepatice:
* Dacă ALT sau AST > 3 ori LSVN, însă ≤ 10 ori LSVN, fără o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu nivolumab cât și cel cu cabozantinib trebuie întrerupte, până când aceste reacții adverse se remediază până la gradele 0-1. Poate fi luată în considerare corticoterapia. După remediere, poate fi luată în considerare reluarea administrării unui singur medicament sau reluarea administrării ambelor medicamente. Dacă se reia administrarea cabozantinib, se va consulta RCP-ul pentru cabozantinib
* Dacă ALT sau AST > 10 ori LSVN sau > 3 ori LSVN, cu o creștere concomitentă a bilirubinei totale de ≥ 2 ori LSVN, atât tratamentul cu nivolumab cât și cel cu cabozantinib trebuie oprite definitiv și poate fi luată în considerare corticoterapia

**VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun**

În setul de date provenit din administrarea nivolumab în asociere cu cabozantinib la pacienți cu RCC, cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost diareea (64,7%), fatigabilitatea (51,3%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (40,0%), stomatita (38,8%), durerea musculo-scheletică (37,5%), hipertensiunea arterială (37,2%), erupțiile cutanate tranzitorii (36,3%), hipotiroidia (35,6%), scăderea apetitului alimentar (30,3%), greața (28,8%), durerea abdominală (25,0%), disgeuzia (23,8%), infecțiile tractului respirator superior (20,6%), tusea (20,6%), pruritul (20,6%), artralgia (19,4%), vărsăturile (18,4%), disfonia (17,8%), cefaleea (16,3%), dispepsia (15,9%), amețelile (14,1%), constipația (14,1%), febra (14,1%), edemul (13,4%), spasmul muscular (12,2%), dispneea (11,6%), proteinuria (10,9%) și hipertiroidia (10,0%). Reacțiile de grad 3 și peste 3 au apărut la 75,3% pacienții care au primit nivolumab plus cabozantinib.

În cazul toxicităților asociate combinației nivolumab și cabozantinib, evaluarea acestora în cadrul studiului de înregistrare s-a făcut separat pentru fiecare medicament; în cazul în care criteriile de întrerupere au fost îndeplinite pentru un singur medicament, tratamentul poate continua cu celălalt medicament care nu are legătură cu efectul toxic observat.

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii în absenţa beneficiului clinic
* Reacții adverse de grad 4 sau reacții adverse recurente de grad 3
* Reacții adverse de grad 2 sau 3 persistente în pofida abordării terapeutice
* Decizia medicului sau a pacientului

**VIII. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicul specialist oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face, de asemenea, de către medicul specialist oncologie medicală.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 4 cod (BD01D): HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND** **se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 4 cod (BD01D): HEMOFILIA A şi B şi BOALA VON WILLEBRAND**

* + 1. **HEMOFILIA A şi B**

**DATE GENERALE**

Hemofilia este o afecţiune hemoragică:

* congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII (Hemofilia A) sau IX (Hemofilia B)
* dobândită, caracterizată prin producerea de către organismul uman de autoanticorpi inhibitori împotriva factorilor de coagulare VIII sau IX proprii

HEMOFILIA CONGENITALĂ A şi B

În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei:

* forma uşoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
* forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
* forma severă, cantitatea de factor de coagulare <1% (< 0,01 UI/ml)

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale frecvenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Incidenţa bolii este de 20 - 25 bolnavi la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A şi 20% de hemofilia B. Proporţia formelor severe (nivelul FVIII/IX < 1%) este pentru hemofilia A de 50 - 70%, iar pentru hemofilia B, de 30 - 50%.

Protocolul de față se adresează atât persoanelor de sex masculin, cât și celor de sex feminin (atât cele cu boală manifestă prin afectarea ambelor gene situate pe cromozomii X , cât și cele purtătoare = “carrier” prin afectarea unei singure gene, acestea din urmă putând avea niveluri ușor scăzute sau normale ale concentrației plasmatice a FVIII sau IX. Cazurile carrier cu valori normale ale factorilor de coagulare necesită confirmare prin testare genetică.

Manifestările hemoragice

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare. (Tabel 1, 2)

|  |  |
| --- | --- |
| Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare | |
| Severitatea Hemofiliei  (nivelul factorului VIII/IX în procente) | Caracteristicile sângerării |
| Severă  (F VIII/IX < 1%) | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză precizată |
| Moderată  (F VIII/IX 1 - 5%) | Rar hemoragiile pot aparea spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor chirurgicale |
| Uşoară  (F VIII/IX 5 - 40%) | Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervenţiilor chirurgicale |

|  |  |
| --- | --- |
| Tabel nr. 2 - Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare | |
| Localizarea hemoragiilor | Frecvenţa (%) |
| Hemartroze | 70 – 80 |
| Hemoragii musculare | 10 – 20 |
| Alte hemoragii majore | 5 – 10 |
| Hemoragii SNC | < 5 |

În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol (tabel 3).

|  |  |
| --- | --- |
| Tabel nr. 3 Sediul hemoragiilor severe și/sau cu risc vital | |
| Articulaţii | Cerebrale (SNC) |
| Musculatura şi ţesuturile moi | Gastrointestinale (GI) |
| Bucale/nazale/intestinale | Gât/faringe |
| Hematurie | Traumatisme severe |

**PROTOCOL DE DIAGNOSTIC INIŢIAL AL HEMOFILIEI CONGENITALE**

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

* + - * anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic)
      * diagnostic activ la copiii de sex masculin sau feminin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic)
      * circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familial

Explorări vizând suspiciunea de hemofilie

* + - * timp parţial de tromboplastină activată (TPTA)
      * timp de consum de protrombină
      * timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe şi nefiind indicate ca teste screening (tab. nr. 4)
      * corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening | | | | |
| Diagnostic posibil | TP | TPTA | Timp de sângerare | Nr. Trombocite |
| Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Hemofilie A sau B | Normal | Prelungit | Normal | Normal |
| Boala von Willebrand | Normal | Normal sau prelungit | Normal sau prelungit | Normal sau redus |
| Defect de trombocite | Normal | Normal | Normal sau prelungit | Normal sau redus |

Test de confirmare diagnostică

* + - * determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică
      * evidențierea mutațiilor genetice responsabile de apariția bolii prin IS-PCR, NGS sau secvențiere Sanger
* pentru persoanele de sex feminin purtătoare carrier (purtătoare a genei patologice), la care nivelul plasmatic al F VIII sau IX este normal, diagnosticul poate fi confirmat prin teste genetice.

Precizarea formei de severitate a hemofiliei

* determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor

* determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, la care se pot asocia la nevoie testele de farmacocinetică - testul de recovery şi timpul de înjumătăţire a FVIII şi FIX

**PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE**

**A. TRATAMENTUL PROFILACTIC CONTINUU ÎN HEMOFILIA FĂRĂ INHIBITORI**

**Definiţii**

Profilaxie primară continuă: tratament continuu (52 săptămâni/an) regulat, iniţiat înainte de apariţia afectării articulare, sau înainte de apariţia celei de-a doua hemartroze la nivelul articulaţiilor mari\*) după împlinirea vârstei de 1 an sau înainte, dacă au existat episoade de sângerare severă sau cu risc vital.

Profilaxie secundară continuă: tratament continuu (52 săptămâni/an), regulat, iniţiat după apariţia a două sau mai multe hemartroze la nivelul articulaţiilor mari\*), dar înainte de apariţia afectării articulare.

Profilaxie terţiară: tratament continuu (52 săptămâni/an), regulat, iniţiat după debutul afectării articulare documentată clinic şi imagistic.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\*) Articulaţii mari: gleznă, genunchi, şold, cot şi umăr.

*Tratamentul continuu*: definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an pentru toată viața.

**Obiective**

Prevenirea accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

**Criterii de includere**

Toate persoanele cu hemofilie cu forme severe sau moderate cu fenotip sever (documentată cel puțin clinic), indiferent de vârstă și sex.

**Tratament**

* Hemofilia A:
* Tratament substitutiv cu concentrate de Factor VIII de coagulare derivate plasmatic sau recombinante (preparate cu timp de înjumătățire standard-SHL = standard half life și cu timp de înjumătățire prelungit–EHL = “extended half life”);
* Tratament non-substitutiv cu produse care mimează activitatea factorilor de coagulare sau care restabilesc balanța coagulării (în momentul aprobării acestora de către ANMDMR);

Preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

* Hemofilia B:
* Tratament substitutiv cu concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante (preparate tip SHL si EHL);
* Tratament non-substitutiv cu produse care restabilesc balanța coagulării (în momentul aprobării acestora de către ANMDMR);

Preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național).

Doze:

* Hemofilia A:
* Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FVIII de coagulare uzual 25 - 50 UI factor VIII/kg/doza iv, de 3 - 4 ori pe săptămână în zile alternative sau chiar zilnic, în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare și se vor ajusta la recomandarea medicului curant, în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sangerarilor cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Produsele de tip EHL se vor administra conform recomandărilor din prospectul medicamentului sau cu o altă frecvență stabilită de medicul curant în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sangerarilor, cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecvenței administrărilor de concentrate de FVIII față de produsele standard la aceleași doze, sau cu aceeași frecvență, dar obținând trough level mai mare (de minim 3-5%), cu o protecție mai bună;
* Tratamentul non-substitutiv: actual aprobarea ANMDMR pentru Emicizumab (anticorp monoclonal umanizat de tip imunoglobulină G4 – IgG4- cu structură de anticorp bispecific, care se leagă simultan de FIX activat și de FX, reconstituind astfel funcția F VIII deficitar = tratament de tip “mimetic” în cadrul coagulării). Se va administra conform RCP (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare săptămânal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 săptămâni. În funcție de evoluția pacientului, se poate schimba varianta, astfel încât să fie cea mai adecvată pacientului. Detalii în Protocolul terapeutic corespunzător cod B02BX06). Se recomandă în special pacienților cu abord venos dificil sau imposibil.
* Hemofilia B:
* Tratamentul substitutiv folosind concentrate de FIX de coagulare uzual 25 - 50 UI factor IX/kg/doza de 2 ori pe săptămână la 3 - 4 zile interval sau în funcţie de fenotipul sângerării fiecărui pacient. Dozele pot fi mai mari de 50 UI/kg/administrare și se vor ajusta la recomandarea medicului curant, în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări); Produsele de tip EHL se vor administra conform recomandărilor din prospectul medicamentului sau cu o altă frecvență stabilită de medicul curant în funcție de evoluția fiecărui pacient, de valorile de farmacocinetică, răspunsul individual, complianța, status articular, fenotipul sangerarilor ,cât de “activ fizic” este pacientul, astfel încât să se obțină o profilaxie adecvată și eficientă (obiectivul este de zero sângerări). Recomandarea pentru produsele de tip EHL este de a fi folosite cu scopul reducerii frecvenței administrărilor de concentrate de FIX față de produsele standard la aceleași doze, sau cu aceeași frecvență, dar obținând trough level mai mare (de minim 3-5%), cu o protecție mai bună;

Mod de administrare: Pentru produsele de tip concentrate de factori de coagulare, care se administrează intravenos, la iniţiere şi la vârste foarte mici profilaxia se începe cu doze mai mici şi la intervale stabilite de medicul curant, cu escaladare progresivă, în funcţie de fenotipul fiecărui pacient (a se vedea recomandările de prescripție). Produsul de tip non-subtitutiv (emicizumab) se administrează subcutanat (a se vedea protocolul terapeutic cod B02BX06), dozele neputând fi modificate.

**Monitorizarea tratamentului**

* Monitorizarea clinică, anamnestică (inclusiv documente medicale) şi paraclinică (teste de coagulare) la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular, completată la nevoie cu evaluare imagistică;
* Monitorizarea trebuie sa aibă în vedere controlul personalizat al profilaxiei, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, în general concentrația minimă recomandată plasmatică a factorului de coagulare VIII/IX înainte de fiecare administrare să fie de 3-5%, care însă poate fi modificată (frecvent în sensul creșterii) la decizia medicului curant. Pentru terapia non-substitutivă, monitorizarea se va efectua în funcție de dozarea sanguină a cantității de emicizumab (conform datelor prezentate de producator);
* Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII si IX, după cum urmează:
* la copii, la iniţierea tratamentului substitutiv, dozarea inhibitorilor trebuie făcută o dată la fiecare 5 zile de expunere până se ajunge la 20 de zile de expunere, ulterior testarea se face la fiecare 10 zile de expunere până la atingerea a 21 - 50 de zile de expunere şi apoi de cel puţin 2 ori pe an până la 150 de zile de expunere; ulterior determinarea inhibitorilor trebuie efectuată cel puţin o dată pe an, înainte de intervenţii chirurgicale sau în caz de răspuns suboptimal; este necesar controlul inhibitorilor şi după substituţii masive, la cei cu mutaţii favorizante pentru inhibitori sau post-chirurgical;

● Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL si emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament;
      * Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare sau anti-emicizumab;
      * Reducerea frecvenței administrarilor;
      * Abord venos foarte dificil sau imposibil, cu schimbare de la terapia substitutivă la cea non-substitutivă;
      * Dezvoltarea unui pat venos adecvat pentru administrarea intravenoasă, cu schimbarea de la terapia non-substitutivă la cea substitutivă.

**B. TRATAMENTUL SAU SUBSTITUŢIA PROFILACTICĂ INTERMITENTĂ**

**Definiţie**:

Profilaxia intermitentă (periodică): constă din tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp limitată, în funcție de fiecare situație, individualizată fiecărui pacient, stabilită de medicul curant.

**Obiective:**

Prevenirea accidentelor hemoragice cu ameliorarea bolii cronice articulare sau cu altă localizare cu potenţial risc vital, şi îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie.

**Criterii de includere**

Pacienţii cu hemofilie indiferent de vârstă, sex și forma de severitate (inclusiv persoanele de sex feminin purtătoare):

* pe perioada curelor de recuperare locomotorie fizio-kinetoterapeutică, perioada stabilită fiind bine documentată;
* în caz de articulaţii ţintă;
* în caz de efort fizic intensiv (călătorie, ortostatism prelungit, vacanţă/concediu);
* prevenirea accidentelor hemoragice cu localizare cu potenţial sever sau cu risc vital;
* pacienţii la care s-a efectuat protezare articulară;
* alte situații decât cele de mai sus, pentru care există recomandarea medicului curant;
* în timpul sarcinii:
  + Nivelul FVIII poate crește semnificativ și se poate chiar normaliza în trimestrul III;
  + Nivelul F IX nu se modifică semnificativ;
  + Atenție! – chiar la valori ale F VIII / IX > 50% în trimestrul III, pot apărea sângerări intrapartum;
  + Femeile purtătoare gravide trebuie monitorizate în trimestrul III de sarcină, indiferent de nivelul plasmatic de bază al FVIII / IX (scăzut sau normal), în vederea evaluării riscului de sângerare intra- și post-partum. Pentru reducerea acestui risc, nivelul plasmatic al F VIII / IX trebuie menținut constant > 50% (UI/dL) antepartum (în funcție de fiecare situație), intrapartum și post-partum cel puțin 3 zile pentru nașterea vaginală și cel puțin 5 zile pentru nașterea prin operație cezariană, astfel ca schema profilactică (doză, frecvență, perioada de administrare) va fi stabilită de medicul curant și în echipa multidisciplinară cu medicul obstetrician. Ulterior tratamentul profilactic va fi continuat individualizat, având în vedere faptul că există risc de sângerare până la 60 de zile post-partum, nivelul F VIII / IX scăzând rapid, cu revenire la valorile inițiale anterioare sarcinii în 7 – 10 zile post-partum;
  + Managementul acestor paciente va fi făcut numai împreună cu un hematolog cu mare experiență în gestionarea stărilor protrombotice specifice sarcinii și perioadei post-partum.

**Tratament**

Substituţia se face adaptat fiecărei situații cu:

* Concentrate de FVIII de tip SHL sau EHL în hemofilia A ; preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.
* Concentrate de FIX de tip SHL sau EHL în hemofilia B; preparate eliberate din farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare prin care se derulează programul național.

**Monitorizarea tratamentului**

* Monitorizarea periodică clinică, anamnestică (inclusiv documente medicale) şi paraclinică (teste de coagulare) a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular, completată la nevoie cu evaluare imagistică;
* Monitorizarea cu atenție, prin examinare clinică și cu testele adecvate de laborator, pentru tratamentul substitutiv cu concentrate de factori de coagulare, în general concentrația minimă recomandată plasmatică a factorului de coagulare VIII / IX înainte de fiecare administrare să fie de 3-5%, care însă poate fi modificată (frecvent în sensul creșterii) la decizia medicului curant.
* Monitorizarea cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru decelarea anticorpilor inhibitori anti F VIII și IX
* Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului de tratament;
      * Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX de coagulare;
      * Reducerea frecvenței administrărilor. (prin trecerea de pe SHL pe EHL).

**C. TRATAMENTUL "ON DEMAND" AL ACCIDENTELOR HEMORAGICE ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI**

**Obiective:**

Oprirea evenimentului hemoragic instalat.

**Criterii de includere**

* Pacienţi de ambele sexe, cu hemofilie congenitală fără inhibitori (inclusiv persoanele purtătoare), cu episod hemoragic;
* Vârsta: orice grupă de vârstă;
* Orice grad de severitate.

**Tratament**

Produse:

* Hemofilia A: Concentrat de Factor VIII de coagulare plasmatic sau recombinant SHL sau EHL;
* Hemofilia B: Concentrat de Factor IX de coagulare plasmatic sau recombinant SHL sau EHL;

Doza, frecvența şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII/IX, de sediul şi gradul hemoragiei şi de starea clinică a pacientului. (Tabel 5, 6)

* Pentru pacienții care urmează tratament profilactic substitutiv cu un anumit produs, este de preferat a se administra acelasi produs de concentrat de F VIII sau IX și pentru sângerare;
* Pentru pacienții cu Hemofilie A care urmează tratament profilactic non substitutiv cu Emicizumab, se vor utiliza pentru episoadele de sangerare concentrate de FVIII recomandate de medicul curant, care va stabili dozele și frecvența administrărilor, fără a se întrerupe administrarea de Emicizumab.

**Hemofilia A:**

Doze:

* Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:
* 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.
* Astfel, doza necesară per o administrare este determinată utilizând următoarea formulă:
* Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic | | |
| Gravitatea hemoragiei | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl) | Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile) |
| Hemartroze, sau hemoragii dentare | Minim 30 – 50 | Se administrează injecţii repetate la fiecare 6-8-12-24 ore până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |
| Hemoragii musculare extinse sau compresive / complicate | Minim 80 | Se administrează injecţii repetate la fiecare 6 – 8-12-24 ore până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |
| Hemoragii care pun viaţa în pericol (ex: cerebral, faringian, zona gâtului, gastrointestinal etc) | 100 – 150 inițial  Minim 80 întreținere | Se administrează injecţii repetate la fiecare 4-6- 8-12-24 de ore până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |

**Hemofilia B:**

Doze:

* Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu aproximativ 1 %.
* Astfel, doza necesară per o administrare se calculează utilizând următoarea formulă:
* Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabel nr. 6 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de severitatea episodului hemoragic | | |
| Gravitatea hemoragiei | Nivel necesar de factor IX (% sau în UI/dl) | Frecvenţa administrării  (ore) / Durata terapiei (zile) |
| Hemartroză, sângerare dentară | Minim 30 - 50 | Se administrează injecţii repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |
| Sângerare musculară mai extinsă sau hematom compresiv / complicat | Minim 80 | Se administrează injecţii repetate la intervale de 12 - 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |
| Hemoragii ameninţătoare de viaţă | 100 – 150 inițial  Minim 80 întreținere | Se administrează injecţii repetate la intervale de 6 - 8 – 12 - 24 ore, până la remiterea colecţiei hemoragice confirmată clinic şi / sau imagistic |

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Evaluarea răspunsului la tratament;
      * Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi / sau a statusului articular;
      * Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti F VIII sau IX.
      * Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Tratamentul "on demand" se administrează până la dispariţia hemartrozei/hematomului/sângerării confirmate clinic şi/sau imagistic (ecografie, CT, RMN etc. în funcţie de situaţie)

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament;
      * Dezvoltarea inhibitorilor anti-FVIII/IX.

**D. TRATAMENTUL DE SUBSTITUŢIE ÎN CAZUL INTERVENŢIILOR CHIRURGICALE PENTRU HEMOFILIA CONGENITALĂ FĂRĂ INHIBITORI**

**Obiective:**

Asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale şi ortopedice

**Criterii de includere**

Pacienţi cu hemofilie congenitală fără inhibitori, indiferent de vârstă, sex și de forma hemofiliei (inclusiv persoanele de sex feminin purtătoare) care necesită intervenţii chirurgicale sau ortopedice.

|  |  |
| --- | --- |
| Tabel nr. 7 - Definiţia invazivităţii intervenţiei | |
| Minore | Orice procedură operativă invazivă unde sunt manipulate numai pielea, mucoasele sau ţesutul conjunctiv superficial, de exemplu: implantarea pompelor în ţesutul subcutanat, biopsii cutanate sau proceduri dentare simple. |
| Majore | Orice procedură invazivă care necesită anestezie generală şi/sau în cazul unuia/asocierii următoarelor proceduri:  - abordarea chirurgicală a unei cavităţi  - traversarea chirurgicală a unei bariere mezenchimale (de exemplu, pleura, peritoneu sau dura mater)  - deschiderea unui strat de fascie  - excizarea unui organ / țesut  - modificarea anatomiei normale viscerale  - alte situatii |

**Tratament**

Produse:

* Hemofilia A:
  + La persoanele care nu efectuează tratament profilactic, se vor utiliza concentrate de F VIII derivate plasmatic sau recombinante, de tip SHL sau EHL;
  + La persoanele care urmează tratament profilactic substitutiv cu un anumit concentrate de F VIII, se recomandă pentru efectuarea intervenției chirurgicale utilizarea aceluiași produs;
  + La persoanele care urmează tratament profilactic non-substitutiv cu Emicizumab, nu se întrerupe administrarea acestuia, și se vor utiliza suplimentar concentrate de F VIII conform recomandărilor medicului curant. Pentru intervențiile chirurgicale minore, este posibil să nu fie nevoie de această suplimentare (va fi decizia medicului curant).
* Hemofilia B:
* Concentrate de Factor IX de coagulare derivate plasmatic sau recombinante SHL sau EHL.

**Hemofilia A:**

Doza: este dependentă de gradul de invazivitate a intervenţiei, crescând în cantitate, frecvență şi durată de la intervenţii minore la cele majore (Tabel 8, 9)

* Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe următoarea observaţie:
* 1 UI de factor VIII/kg creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.
* Doza necesară per 1 administrare este determinată utilizând următoarea formulă:
* Unităţi (UI) necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabel nr. 8 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcţie de tipul de intervenţie chirurgicală | | |
| Tipul de intervenţie  chirurgicală | Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% sau UI/dl) | Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile) |
| Minore  Incluzând extracţiile dentare | Minim 60  (pre, intra şi postoperator) | Se administrează injecţii repetate uzual la fiecare 12 ore, până când se obţine cicatrizarea / vindecarea. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație. |
| Majore | Minim 100 – 150 initial (pre, intra şi post operator),  80 – 100 ulterior, ca intretinere | Se administrează injecţii repetate la fiecare 6 - 8 - 12 ore cu menţinerea nivelului plasmatic de 100 – 150 % initial, apoi ca întreținere 80 - 100% până când se obţine cicatrizarea, timp de cel puţin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru a menţine un nivel al activităţii Factorului VIII de 50 - 60% (UI/dl) până la vindecare. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație. |

**Hemofilia B:**

Doze:

* Calculul dozei necesare de factor IX se bazează pe observaţia conform căreia 1 UI factor IX per kg creşte activitatea plasmatică a factorului IX cu aprox 1%.
* Doza necesară per 1 administrare se calculează utilizând următoarea formulă:
* Unităţi necesare = greutate (kg) x creşterea dorită de factor IX (%) (UI/dl) x 1,1

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabel nr. 9 - Nivelul plasmatic de FIX necesar în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale | | |
| Tipul de intervenţie  Chirurgicală | Nivelul plasmatic de factor IX necesar (% sau UI/dl) | Frecvenţa de administrare (ore)/durata tratamentului (zile) |
| Minore, inclusiv extracţia dentară | Minim 60  (pre, intra şi postoperator) | Se administrează injecţii repetate la intervale de 12 - 24 ore până se obţine cicatrizarea / vindecarea. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situație. |
| Majore | Minim 100 – 150 inițial  (pre, intra şi post operator)  80 – 100 ulterior, ca întreținere | Se administrează injecţii repetate la fiecare 6 - 8 – 12 - 24 ore cu menţinerea nivelului plasmatic inițial de 100 – 150%, apoi ca întreținere de 80 - 100% până când se obţine cicatrizarea, timp de cel puțin 10 - 14 zile, ulterior se poate continua pentru menţinerea unei activităţi a F IX de 50%- 60% pana la vindecare. Schema poate fi modificată în funcție de fiecare situatie. |

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Evaluarea orientativă a eficienţei hemostatice a tratamentului (Tabel 10);
      * Monitorizarea orientativă / estimată a pierderilor de sânge intra - şi postoperatorii;
      * Monitorizarea precisă a terapiei de substituţie prin evaluarea zilnică sau la nevoie a activităţii plasmatice a factorului VIII/IX;
      * Monitorizare cu atenţie, prin examinarea clinică și teste de laborator a evoluției pacientului și pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti FVIII/FIX;
* Atenție la reactivii folosiți si metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII și IX în cazul utilizării produselor EHL si a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

|  |  |
| --- | --- |
| Tabelul nr. 10 - Definirea evaluării orientative a eficienţei hemostatice în cazul procedurilor chirurgicale | |
| Tipul de răspuns | Definiţia răspunsului |
| Excelent | Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt similare (10%) cu cele ale pacientului fără hemofilie |
|  | - fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate |
|  | - nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie |
| Bun | Intra- şi postoperator pierderea de sânge este uşor crescută faţă de pacientul fără hemofilie (între 10 - 25%) dar diferenţa este evaluată de chirurg/anestezist ca fiind nesemnificativă clinic |
|  | • fără doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate |
|  | • nevoia de transfuzii de sânge similară cu cea a pacientului fără hemofilie |
| Satisfăcător | Intra- şi postoperator pierderile de sânge sunt crescute cu 25 - 50% faţă de pacientul fără hemofilie şi este nevoie de tratament adiţional: |
|  | • doze suplimentare de FVIII sau FIX faţă de cele estimate |
|  | • necesar de transfuzii de sânge de 2 ori mai mare faţă de pacientul fără hemofilie |
| Prost/Fără răspuns | Intra- şi postoperator pierderea de sânge este substanţial semnificativ crescută (> 50%) faţă de pacientul fără hemofilie şi care nu este explicată de existenţa unei afecţiuni medicale/chirurgicale alta decât hemofilia |
|  | • hipotensiune sau transfer neaşteptat la ATI datorită sângerărilor |
|  | Sau |
|  | • creştere substanţială a necesarului de transfuzii de > 2 ori faţă de necesarul anticipat |

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de şoarece sau hamster sau alte reacții adverse cu recomandarea schimbării produsului biologic de tratament;
      * Dezvoltarea inhibitorilor anti FVIII sau anti FIX.

**PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI CONGENITALE CU INHIBITORI:**

**Definiţia afecţiunii**

* + - * Apariţia alloanticorpilor inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX la valori > 0,6 UB/ml; este cea mai severă complicaţie asociată tratamentului hemofiliei. Ea trebuie suspectată ori de câte ori pacientul nu mai răspunde (parțial sau total) la tratamentul cu factori de coagulare conform estimărilor.
      * Incidenţa dezvoltării inhibitorilor este de 20 - 30% la pacienţii cu hemofilie A formă severă, 5 - 10% la cei cu forme moderate și uşoare şi de < 5% la pacienţii cu hemofilie B.
      * Inhibitorii se diferenţiază în funcţie de nivelul de răspuns
* Titru înalt (high responder) > 5 BU; de obicei cu răspuns anamnestic\* la FVIII/FIX;
* Titru scăzut (low responder) < 5 BU; fără răspuns anamnestic la FVIII/FIX(Există inhibitori tranzitori cu titru < 5 UB care pot dispare spontan).

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\* În absenţa expunerii la FVIII/IX, titrul inhibitorilor poate scădea până la o valoare chiar nedetectabilă. La reexpunerea de FVIII/IX, titrul creşte în 4 - 7 zile = răspuns anamnestic

**Protocol de diagnostic în hemofilia congenitală cu inhibitori**

* + - * Determinarea inhibitorilor prin tehnica Bethesda și la nevoie, se poate asocia testul recovery;
      * Ritmul lor de testare trebuie să fie la iniţierea profilaxiei:
* o dată la 5 administrări - până la 20 de zile de expunere (exposure day -ED);
* o dată la 10 administrări - în intervalul 20 - 50 de EDs;
* cel puţin de 2 ori - în intervalul 50 - 150 EDs;
* apoi, cel puţin anual.
* Ulterior, ori de cate ori este nevoie (vezi Monitorizare tratament punctul A.)

**E. TRATAMENTUL ON DEMAND**

**Obiectiv**

Oprirea sângerării.

**Alegerea atitudinii terapeutice** depinde de:

* + - * gradul de severitate al sângerării;
      * titrul inhibitorilor;
      * responsivitatea anamnestică precedentă.

**Produse utilizate: indiferent dacă pacientul se află sub tratament profilactic cu concentrate de factori de coagulare sau sub tratament non-substitutiv cu Emicizumab**

* + - * Concentrat de complex protrombinic activat (APCC); (atenție la riscurile menționate mai jos la Hemofilia A, punctul 2)
      * Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa).

***Hemofilia A***

1. *Pentru pacienții care nu urmează profilaxie non-substitutivă cu Emicizumab:*

*Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):*

* + - * prima intenţie: concentrate de FVIII/ 75 - 100 U/kg greutate corporală/administrare
      * dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de prima intenţie, se administrează agenţi de tip "bypass":
        + rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar
        + concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

*Pacienţii cu titru mare (> 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):*

* + - * rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).
      * concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

1. *Pentru pacienții care urmează profilaxie non-substitutivă cu Emicizumab (atenție, nu se întrerupe tratamentul cu Emicizumab!)*

*Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):*

* + - * prima intenţie: concentrate de FVIII in concentratii adecvate, la recomandarea medicului curant;
      * dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de prima intenţie, se administrează agenţi de tip "bypass":
        + rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar
        + concentratul de complex protrombinic activat (APCC) este de evitat, se administreaza doar daca exista reactii adverse la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: maxim 50 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = maxim 100 UI/kg/zi), datorită riscului de tromboza sau trombembolism in asociere cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

*Pacienţii cu titru mare (> 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):*

* + - * rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).
      * concentratul de complex protrombinic activat (APCC) este de evitat, se administreaza doar daca exista RA la rFVIIa sau acesta nu este disponibil: maxim 50 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei (maxim 2 doze administrate la interval de 12 ore = maxim 100 UI/kg/zi), datorita riscului de tromboza sau trombembolism in asociere cu Emicizumab. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

***Hemofilia B*** *(fără tratament non-substitutiv):*

*Pacienţii cu titru mic (< 5 UB):*

* + - * prima intenţie: concentrate de F IX: 75 - 100 U/kg greutate corporală/administrare;
      * dacă sângerarea nu se opreşte după tratamentul de prima intenţie, se administrează agenţi de tip "bypass":rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar;
      * concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

*Pacienţii cu titru mare (> 5 UB sau < 5 UB dar cu răspuns anamnestic):*

* + - * rFVIIa: 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priză unică pe 24 de ore, până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine).
      * concentrat de complex protrombinic activat (APCC): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar (până la dispariţia colecţiei sanguine). Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

În cazul apariției sindromului nefrotic asociat concentratelor cu conţinut de FIX utilizate anterior, precum şi în cazul anafilaxiei, se va folosi rFVIIa.

ATENŢIE!!!

În cazul ineficienţei unuia dintre preparate, se recomandă înlocuirea acestuia cu celălalt! Deci este foarte important ca ambele medicamente să fie disponibile în spital!

Pacienţii cu sângerări frecvente pot reacţiona slab la ambele preparate! De aceea, în cazul unor hemoragii severe care pun viaţa în pericol, în cazul în care nu a putut fi obţinută o hemostază eficientă în ciuda administrării ambelor preparate de tip bypass în doze maxime şi cu frecvenţă maximă, poate fi salvatoare de viaţă utilizarea unei terapii combinate, în regim secvențial, care presupune administrarea concomitentă a APCC şi a rFVIIa, prin alternarea lor din 6 în 6 ore (modul de administrare cel mai frecvent utilizat), nedepăşind dozele maxime recomandate.

Eficienţa medicaţiei de tip bypass nu poate fi prevăzută cu siguranţă, neputând fi monitorizată prin dozare de factor. Se pot utiliza teste de evaluare a hemostazei globale (TEG, TGT). Riscul de tromboembolism nu trebuie neglijat (mai ales în cazul tratamentului combinat care poate fi efectuat numai în condiţii intraspitaliceşti, sub supravegherea unui specialist în tratamentul tulburărilor de coagulare, hematolog sau pediatru sau cardiolog). În același timp, este important ca pe lângă examenul fizic efectuat cel puțin o dată pe zi, în cazul accidentelor trombotice, în spitalul unde este internat pacientul să existe și posibilitatea efectuării investigațiilor pentru CID sau tromboză.

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;
      * Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de accidente trombotice sau tromboembolice;
      * Monitorizarea prin: teste de coagulare globală, TGA, TEG, concentrație plasmatică a FVIII sau IX (cu reactivi adecvați conform recomandărilor producătorului). Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a FVIII și IX în cazul utilizării produselor EHL și a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandarilor producatorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! Testele TGA si TEG la pacientul cu inhibitori (indiferent dacă se află sau nu sub tratament profilactic cu Emicizumab) nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!
      * Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular;
      * Monitorizarea cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a vizualiza dinamica anticorpilor inhibitori (în special pentru cazurile cu titru mic de inhibitori).
      * Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau alte reacții adverse;
      * Dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab
      * În caz de:
        + Coagulare intravasculară diseminată;
        + Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

**F. TRATAMENTUL DE INDUCERE A TOLERANȚEI IMUNE (ITI)**

Inducerea toleranţei imune este standardul de abordare și atitudinea terapeutică de primă intenție al hemofiliei cu inhibitori; este un obiectiv cu rezultat vizat pe termen lung.

**Indicaţii:**

ITI se iniţiază cât mai precoce după apariţia inhibitorilor, indiferent de titrul acestora! Durata de la apariție, titrul maxim de inhibitori, precum și valoarea acestora la inițierea ITI influențează rata de success a ITI. Recomandăm pacienții de orice vârstă, cooperanți sau din familie cooperantă cu medicul curant şi cu accesibilitatea patului venos al pacientului asigurată.

După administrarea de FIX, apar adesea reacţii anafilactice severe şi/sau se dezvoltă sindromul nefrotic. Din această cauză, tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) se efectuează cu prudenţă în cazul hemofiliei de tip B.

**Tratament**

Exista mai multe regimuri terapeutice: cu doze mari de 200-300 UI/kg/zi, cu doze joase de 50 -100 UI/kg/zi, zilnic

Schemele cu doze mici pentru cazurile cu titru mare de inhibitori se asociază obligatoriu cu medicatie imunosupresoare (exemplu: corticoterapie, Rituximab, Ciclofosfamida, Ciclosporina A etc), cu RA severe pe termen lung, de aceea recomandăm schema cu doze mari.

**Produse utilizate**:

* Se recomandă efectuarea ITI cu produsul care a determinat apariţia anticorpilor inhibitori sau cu produse cu FVIII care conţin şi Factor von Willebrand.

**Doze** ( pentru regimul cu doze mari cu rezultate optime ):

* pentru pacienţii cu titru mic de inhibitori (< 5 BU): – Concentrate de FVIII/FIX 50 - 100 UI/kg/zi, zilnic sau cu o alta frecvență în funcție de tipul produsului SHL sau EHL
* pentru pacienţii cu titru mare (> 5 BU): – Concentrate de FVIII/FIX 100 - 150 U/kgc/doză x 2 doze pe zi, zilnic sau cu o alta frecvență în funcție de tipul produsului SHL sau EHL

**Durata:** cel puţin 6 luni, fără a putea fi precizată exact, deoarece depinde de farmacocinetica factorului FVIII/FIX administrat şi de valoarea indicelui de recuperare. Produsul va fi administrat până la normalizarea timpului de înjumătăţire, respectiv până la dispariţia inhibitorului: în unele cazuri luni de zile, chiar până la la 33 luni . Dezvoltarea toleranţei imune poate fi susţinută prin începerea - imediat după apariţia alloanticorpilor a - tratamentului pentru inducerea toleranţei imune. După obţinerea toleranţei imune, factorul FVIII/FIX poate fi administrat în scop profilactic de cel puţin trei ori pe săptămână pentru FVIII, respectiv de două ori pe săptămână pentru FIX, în vederea prevenirii reapariţiei inhibitorilor (conform protocolului de substituţie profilactică continuă).

În cazul inducerii toleranţei imune pentru pacienţii cu hemofilie B cu titru mare de inhibitori, există un risc crescut de apariţie a unor reacţii anafilactice sau a sindromului nefrotic în timpul ITI, în special datorită deleţiilor mari din gene.

ATENŢIE!!!

Tratamentul de inducere a toleranţei imune (ITI) nu trebuie întrerupt nici măcar pentru o administrare, fiind esențială asigurarea unui abord venos corespunzător (periferic sau central).

**Monitorizare**

Monitorizarea cuprinde pe lângă urmărirea clinică şi:

* Dinamica inhibitorilor;
* Testul de recovery;
* Timpul de înjumătăţire al factorului VIII/IX;
* Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII si IX în cazul utilizării produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

Evaluarea rezultatului inducerii toleranţei imune (în funcţie de parametrii farmacocinetici mai sus menţionaţi):

* Succesul total al ITI este definit prin:
* titrul inhibitorului sub 0,6 BU,
* indicele de recovery al FVIII depăşeşte 66%,
* timpul de înjumătăţire al FVIII depăşeşte 6 ore după o perioadă de eliminare de 72 de ore.
* Succesul parţial al ITI dacă:
* titrul inhibitorului scade sub 5 BU,
* indicele de recuperare a FVIII nu depăşeşte 66%,
* timpul de înjumătăţire al FVIII nu depăşeşte 6 ore,
* există răspuns clinic la administrarea FVIII,
* titrul inhibitorului nu creşte peste 5 BU după un tratament la nevoie (on demand) de 6 luni sau un tratament profilactic de 12 luni.

Rezultatele farmacocinetice sunt nefavorabile în situaţia în care criteriile succesului (total sau parţial) nu sunt îndeplinite în termen de 33 luni.

* În cazul în care inducerea toleranţei imune este de succes, doza de FVIII se va reduce treptat (timp de cel puţin 6 luni) până la atingerea dozei profilactice.
* Răspuns parţial sau non-răspuns al ITI dacă: perioada necesară succesului tratamentului ITI variază foarte mult, de la câteva luni până la cel puțin 2 ani.
* dacă anterior a fost utilizat un protocol cu doze mici, se poate încerca creşterea dozei.
* preparatul recombinant poate fi înlocuit cu un produs care conţine şi factorul von Willebrand (FVIII/FVW).
* se poate încerca administrarea de imunomodulatoare (rituximab).

**G. PROFILAXIA ÎN HEMOFILIA CONGENITALĂ CU INHIBITORI**

Numeroase studii europene cu privire la statusul articular au confirmat faptul că, faţă de pacienţii care suferă de hemofilie fără inhibitori, cei cu inhibitori prezintă mai frecvent episoade de sângerare ale sistemului osteo-articular şi muscular, necesitând mai des tratament intraspitalicesc, cu apariţia precoce a complicaţiilor care conduc la reducerea mobilităţii articulare şi ankiloza acestora. De aceea se recomandă tratamentul de prevenție a accidentelor hemoragice.

**Obiective:**

Prevenţia accidentelor hemoragice, ameliorarea bolii cronice articulare, îmbunătăţirea calităţii vieţii pacienţilor cu hemofilie şi anticorpi inhibitori.

**Criterii de includere:**

Persoane de orice vârstă si sex cu hemofilie cu inhibitori.

Tratament

* Profilaxia intermitentă se adresează pacienților care au dezvoltat inhibitori, în anumite situații, indiferent dacă beneficiază sau nu de profilaxie continuă cu medicatie de tip by-pass, pe perioade mai mici de 52 de saptamani/an, cu doza, frecvența și durata de timp la recomandarea medicului curant, folosind următoarele produse:

- APCC: 50-100 U/kg/administrare

- rFVIIa: 90-180 μg/kg/administrare

* Profilaxia continuă pe termen lung:
* La pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) se efectuează cu:
* concentrate de F VIII / IX: 50 – 200 UI/kg/zi, zilnic sau cu o alta frecventa, în funcție de tipul produsului SHL sau EHL, daca este Hemofilie A/B;
* Emicizumab doar pentru Hemofilia A (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe saptamana timp de 4 saptamani consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare saptamanal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 saptamani sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 saptamani. În funcție de evolutia pacientului, se poate schimba varianta, astfel incat sa fie cea mai adecvata pacientului. Detalii în Protocolul terapeutic corespunzător cod B02BX06). Se recomanda în special pacienților cu abord venos dificil sau imposibil.
* La pacienții cu titru mare (> 5 UB) se efectuează cu:

- APCC pentru ambele tipuri de hemofilie A si B.

**Doze APCC:**

* Iniţial: 50 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână, timp de 8 - 12 săptămâni
* Dacă răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil după 8 - 12 săptămâni (definit ca o reducere de cel puţin 50% a frecvenţei hemoragiilor cu îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), tratamentul profilactic va fi continuat cu aceeaşi doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care va fi reevaluată eficacitatea tratamentului.
* Dacă răspunsul terapeutic este parţial (definit ca reducerea numărului episoadelor de sângerare cu cel puţin 50%, fără îmbunătăţirea semnificativă a calităţii vieţii), se va creşte doza de APCC la 85 U/kgc/doza de 3 ori pe săptămână sau la fiecare a doua zi (dacă este necesar) timp de 8 - 12 săptămâni.

Dacă după această perioadă:

* + răspunsul terapeutic este satisfăcător/favorabil, schema terapeutică va fi continuată neschimbat cu această doză timp de încă 8 - 12 săptămâni, după care pacientul va fi reevaluat.
  + răspunsul terapeutic este parţial şi sângerările apar frecvent în zilele în care pacientului nu i s-a administrat APCC, se creşte frecvenţa administrării APCC cu păstrarea aceleiaşi doze de 85 U/kgc/zi timp de încă 8 - 12 săptămâni. Dacă după această perioadă răspunsul terapeutic este:
  + satisfăcător/favorabil: tratamentul va fi continuat neschimbat în această formă
  + parţial: doza profilactică de APCC poate fi crescută la maximum 100 U/kgc/zi. Dacă nici cu această doză nu se obţine un răspuns terapeutic adecvat, tratamentul profilactic cu APCC se va întrerupe şi se va căuta o altă posibilitate terapeutică.

În timpul tratamentului profilactic de lungă durată cu APCC, se recomandă efectuarea la un interval de 8 - 12 săptămâni a dozării titrului inhibitorilor.

În situatia eșecului tratamentului cu APCC, a aparitiei reactiilor adverse se recomanda rFVIIa

* Emicizumab doar pentru Hemofilia A (Perioada de încărcare: 3 mg/kg/administrare s.c. x 1 administrare pe săptămână timp de 4 săptămâni consecutiv, urmată de perioada de întreținere cu una din cele 3 variante: 1,5 mg/kg/administrare săptămânal, sau 3 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 2 săptămâni sau 6 mg/kg/administrare x 1 administrare la fiecare 4 săptămâni. În funcție de evoluția pacientului, se poate schimba varianta, astfel încât să fie cea mai adecvată pacientului. Detalii în Protocolul terapeutic corespunzător cod B02BX06). Se recomandă în special pacienților cu hemofilie cu inhibitori cu abord venos dificil sau imposibil sau răspuns nesatisfăcător la terapia cu agenți de tip bypass.
* rFVIIa în cazul în care exista reacții adverse sau ineficiența tratamentului cu APCC: doze de 90 – 270 mcg/kg/zi iv cu o frecvență recomandată de medicul curant, schema fiind individualizată fiecărui pacient.
* *Profilaxia în timpul inducerii toleranţei imune*

**Criterii de includere:**

Pacienţi în protocol ITI

* APCC: același protocol recomandat la profilaxia continuă pe termen lung, mai-sus menționat
* rFVIIa în cazul în care exista reacții adverse sau ineficiența tratamentului cu APCC: doze de 90 – 270 mcg/kg/zi iv cu o frecvență recomandată de medicul curant, schema fiind individualizată fiecărui pacient.

Se va evalua:

* Indicele de recovery al FVIII care trebuie monitorizat atunci când titrul de inhibitori scade la 10 BU;
* În cazul unei evoluții favorabile (titru inhibitori < 0,6 UB, recovery FVIII/IX > 66%, T ½ FVIII/FIX > 6 ore) terapia profilactică de tip bypass poate fi întreruptă;
* Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare si a concentratiei plasmatice a F VIII si IX în cazul utilizarii produselor EHL! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular;
      * Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi teste adecvate de laborator (teste de coagulare globale, TEG, TGA. Testele TGA si TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează si nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);
      * Monitorizarea dinamicii anticorpilor inhibitori.

**Criterii de schimbare a produsului:**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau alte reacții adverse;
      * Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de by-pass;
      * Abord venos foarte dificil sau imposibil, cu schimbare de la produse tip SHL la tip EHL, sau schimbare de la terapia substitutivă la cea non-substitutivă;
      * Dezvoltarea unui pat venos adecvat pentru administrarea intravenoasă, cu schimbarea de la terapia non-substitutivă la cea substitutivă;
      * Dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

În caz de:

* + - * Coagulare intravasculară diseminată;
      * Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

**H. TRATAMENTUL DE SUBSTITUȚIE LA PERSOANELE CU HEMOFILIE CU INHIBITORI ÎN CAZUL INTERVENȚIILOR CHIRURGICALE**

**Obiective:**

Asigurarea hemostazei în cursul intervenţiilor chirurgicale și ortopedice

**Criterii de includere:** pacienţii cu hemofilie şi anticorpi inhibitori anti-FVIII sau anti-FIX care necesită intervenţii chirurgicale și ortopedice

**Tratament**

*Produse:*

*● Pentru pacienții cu titru mic de inhibitori (< 5 UB) la care este eficient tratamentul substitutiv cu concentrate de F VIII / IX*, indiferent daca se afla sau nu sub tratament profilactic cu emicizumab (pentru hemofilia A) se vor respecta indicațiile de la punctul D (tabel nr. 8, 9 si 10, precum și monitorizarea și criteriile de schimbare a produsului), conform indicatiilor medicului curant și fără a se întrerupe tratamentul cu emicizumab. Pentru intervențiile chirurgicale minore, la pacienții sub tratament cu emicizumab, este posibil să nu fie nevoie de această suplimentare (va fi decizia medicului curant)

* + - * *Pentru pacienții cu hemofilie cu inhibitori în titru mic (< 5 UB), dar neresponsivi la tratamentul cu concentrate de factori de coagulare VIII / IX sau cu raspuns anamnestic sau cu inhibitori în titru mare (> 5 UB), care nu se află sub tratament profilactic cu Emicizumab, se pot folosi:* Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandărilor de mai jos;
      * *Pentru pacienții cu hemofilie A cu inhibitori cu titru mare sau cu titru mic cu raspuns anamnestic, dar care se află sub tratament profilactic cu Emicizumab,* se poate folosi doar Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa) conform recomandărilor de mai jos, fără a se întrerupe administrarea Emicizumab;
      * *Pentru pacientii cu hemofilie B cu titru mare sau titru mic cu raspuns anamnestic,* se pot folosi Concentrat de complex protrombinic activat (APCC) sau Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

*Doze:*

* Concentrat de complex protrombinic activat (APCC)

Doza de încărcare pre-operator este de 100 U/kg corp. Având grijă să nu se depăşească doza maximă zilnică de 200 UI/kg corp/24 de ore, se pot administra 50 U/kg corp, 75 U/kg corp sau 100 U/kg corp, la intervale de 6 ore, 8 ore sau respectiv 12 ore timp de minim 2 - 3 zile post-operator. Ulterior se poate continua cu o doză totală de 100 - 150 U/kg corp/24 de ore. Durata tratamentului post-operator pentru intervenţiile chirurgicale majore este de minim 14 zile.

*Mod de administrare*: perfuzaţi încet, intravenos. Nu trebuie să se depăşească o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp şi minut.

* Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)

Imediat înainte de intervenţie trebuie administrată o doză iniţială de 90 μg/kg. Doza trebuie repetată după 2 ore şi apoi la intervale de 2 - 3 ore în primele 24 - 48 de ore, în funcţie de tipul intervenţiei efectuate şi de starea clinică a pacientului.

În intervenţiile chirurgicale majore, administrarea trebuie continuată la intervale de 2 - 4 ore timp de 6 - 7 zile. Ulterior, intervalul dintre doze poate fi crescut la 6 - 8 ore timp de încă 2 săptămâni de tratament. Pacienţii supuşi unor intervenţii chirurgicale majore pot fi trataţi timp de minim 14 zile.

*Mod de administrare*: administrare intravenoasă în bolus, pe durata a 2 - 5 minute.

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;
      * Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;
      * Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice şi / sau a statusului articular;
      * Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentrației plasmatice a FVIII / IX);
      * Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII si IX în cazul utilizării produselor EHL si a Emicizumabului! Determinările vor fi conform recomandarilor producatorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutica incorecta! Testele TGA si TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);
      * Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.
      * Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori anti Emicizumab

**Criterii de schimbare a produsului**

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau alte reactii adverse;
      * Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de by-pass;
      * Cresterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB;
      * În caz de:
        + Coagulare intravasculară diseminată;
        + Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

1. **HEMOFILIA DOBÂNDITĂ**

**Definiţie**

Hemofilia dobândită este o afecţiune care apare la un moment dat la pacienţii fără antecedente personale (şi familiale) pentru hemoragii. În această situaţie, organismul uman dezvoltă autoanticorpi (anticorpi inhibitori) împotriva propriilor factori de coagulare endogeni (cel mai adesea factorul VIII), având ca rezultat reducerea semnificativă a activităţii factorului respectiv şi consecutiv alterarea coagulării.

**Incidenţa**

* + - * 0,2 - 1,5:1.000.000 de locuitori
      * 80 - 90% dintre aceste cazuri prezintă hemoragii grave
      * 8 - 22% din cazuri au evoluţie fatală
      * 50% din cazuri asociază coexistenţa altor afecţiuni sistemice (autoimune, oncologice, infecţii, secundar medicamentos, post-partum)
      * 50% din cazuri sunt idiopatice

**Tablou clinic**

Manifestările clinice sunt foarte variate, severitate simptomatologiei neputând fi corelată cu rezultatele testelor de laborator. Gravitatea episodului hemoragic nu depinde de titrul anticorpilor inhibitori, nefiind direct proporţională cu acesta! În prezenţa unei anamneze hemofilice negative, apar sângerări masive necontrolate, după intervenţiile chirurgicale sau în mod spontan, la nivelul ţesutului conjunctiv moale, al pielii şi al mucoaselor. Spre deosebire de hemofilia congenitală forma severă, hemartrozele sunt rare. Evoluţia este gravă, cu o rată a mortalităţii între 8 - 22%.

Conform convenţiilor internaţionale:

* un titru mare de anticorpi (high-responder) se defineşte printr-o valoare peste 5 BU
* un titru mic de anticorpi (low-responderi) se defineşte printr-o valoare sub 5 BU

**Tratament**

**Obiective si scheme terapeutice**:

Oprirea sângerării:

* Pentru pacienţii cu titru mare (> 5 UB) şi cu hemoragii indiferent de gravitate și localizare , se recomandă administrarea următoarelor produse:
  + - * rFVIIa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, IX, Von Willebrand, indiferent de vârstă) : 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, cel puțin până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.
      * concentrat de complex protrombinic activat (APCC) (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, IX, indiferent de vârstă): 50 - 100 U/kgc/doza la 12 ore cel puțin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

● Susoctocog Alfa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, de varsta adultă): Doza initială este de 200 U/kg administrată intravenos cu o rata de 1-2 mL/min și se continuă cu doze, frecvenţa (la interval de 4 – 12 ore) si pe o durată de timp în funcție de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorită a factorului VIII și menţinerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol și protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) şi de răspunsul clinic obţinut. Este recomandat ca activitatea plasmatică a FVIII să nu depașească valoarea de 200%. Administrarea se continuă pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatică a factorului VIII şi starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injectare şi la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatică a factorului VIII se determina imediat înainte şi la 30 de minute după administrarea dozelor ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14).

* Pentru pacienţii cu titru mic (< 5 UB), cu hemoragii indiferent de gravitate și localizare, se recomandă următoarele produse: inițial concentrate de FVIII/FIX/VW derivate plasmatic sau recombinante, alegând una dintre următoarele variante:
  + Daca se utilizează produsele clasice derivate plasmatic sau recombinate de tip SHL sau EHL, indiferent de vârstă:
    - * + Se administrează doza de 100 - 200 U/kgc. Dacă răspunsul terapeutic este favorabil (definit clinic prin stoparea sângerării, iar paraclinic prin reducerea/corectarea valorii APTT iniţial prelungit), tratamentul se va continua zilnic, cel puţin 2 - 3 zile.
        + Administrarea unei doze "de neutralizare a inhibitorului" calculată după formula: 20 U/kgc/1 UB + 40 U/kgc, care are ca scop obţinerea unei activităţi minime plasmatice a FVIII/FIX/VW de 20 - 50 U/ml; apoi se continuă la intervale de 4 - 6 - 8 – 12 – 24 de ore în bolusuri cu doza minima de 20 - 50 U/kgc sau 3 - 4 U/kgc în perfuzie continuă, în funcţie de evoluţia valorii factorilor FVIII/IX/VW.
        + Dozele si frecvența administrărilor vor fi recomandate în funcție de activitatea dorită a factorului VIII/IX/VW și menţinerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol
      * Dacă se utilizează concentrat recombinant de FVIII secvență porcină doar pentru anticorpii inhibitori anti FVIII si vârsta adultă:
        + Susoctocog Alfa (pentru pacienții cu autoanticorpi inhibitori împotriva Factorilor VIII, de varsta adulta): Doza inițială este de 200 U/kg administrată intravenos cu o rata de 1-2 mL/min si se continua cu doze, frecvenţa (la interval de 4 – 12 ore) și pe o durată de timp în funcție de rezultatele testelor de laborator (activitatea dorită a factorului VIII si menţinerea în limitele recomandate – vezi punctul C. tabelul nr.5 din prezentul protocol și protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14) şi de răspunsul clinic obţinut. Este recomandat ca activitatea plasmatica a FVIII sa nu depășească valoarea de 200%. Administrarea se continuă pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Activitatea plasmatică a factorului VIII şi starea clinică se monitorizează la 30 de minute după prima injectare şi la 3 ore după administrarea Susoctocog Alfa. Ulterior, activitatea plasmatică a factorului VIII se determină imediat înainte şi la 30 de minute după administrarea dozele ulterioare (vezi protocolul terapeutic corespunzător cod B02BD14).

Dacă în primele 24 ore tratamentul cu concentrate de FVIII/IX/VW nu este eficient, se va trece la produse de tip agent by-pass:

* + - * rFVIIa (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX si VW): 90 μg/kgc/doza în bolus intravenos (pe durata a 2 - 5 minute), la intervale de 2 - 3 ore sau 270 μg/kgc priza unică pe 24 de ore, cel putin până la încetarea sângerării. După aceea, intervalul dintre doze poate fi crescut succesiv la 4, 6, 8 sau 12 ore pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar.
      * concentrat de complex protrombinic activat (APCC) (pentru anticorpi inhibitori anti F VIII, IX): 50 - 100 U/kgc/doză la 12 ore cel putin până la oprirea hemoragiei. Doza zilnică de APCC nu poate depăşi 200 U/kgc şi se efectuează pentru perioada de timp în care tratamentul este considerat necesar. Se perfuzează încet, intravenos, fără a se depăşi o rată de injecţie/perfuzie de 2 U/kg corp/minut.

Pentru situaţiile grave, cu iminenţă de deces, la care tratamentul mai sus menţionat eşuează, se recomandă eliminarea anticorpilor inhibitori prin proceduri de plasmafereză şi imunoadsorbţie, urmate de administrarea de concentrate de factor de coagulare.

Eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori este un obiectiv important .

Tratamentul constă în administrarea unor medicamente imunosupresoare (de exemplu: corticosteroizii, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, Imunoglobulina, Rituximab etc), la care se asociază tratamentul specific, acolo unde este cazul, al altor afecţiuni sistemice asociate.

Cele 2 tipuri de tratament, atât cel pentru oprirea sângerării, cât şi cel pentru eradicarea şi prevenirea sintezei autoanticorpilor inhibitori, trebuiesc iniţiate concomitent.

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * Severitatea sângerării şi răspunsul clinic la tratament trebuie să orienteze dozele necesare;
      * Pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie, în special pentru riscul de CID sau accidente trombotice;
      * Monitorizarea clinică şi paraclinică a evenimentelor hemoragice. Monitorizare cu atenţie, prin examinare clinică şi testele adecvate de laborator (coagulare globală, TEG, TGA, determinarea concentratiei plasmatice a F VII/IX/FVW);
      * Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a concentrației plasmatice a F VIII si IX în cazul utilizarii produselor EHL și a Susoctocog Alfa! Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă! Testele TGA si TEG la pacientul cu inhibitori nu se corelează și nu reflectă întotdeauna evoluția clinică și statusul coagulării!);
      * Urmărirea dinamicii anticorpilor inhibitori.

Criterii de schimbare a produsului

* + - * Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau alte reacții adverse;
      * Neresponsivitate (hemostază absentă sau incompletă) la unul din cei doi agenţi de tip by-pass;
      * Cresterea titrului de inhibitori de la < 5 UB la > 5 UB;
      * Apariţia anticorpilor inhibitori faţă de factorul VIII secvența porcină și lipsa eficacităţii;

In caz de:

* + - * Coagulare intravasculară diseminată;
      * Ischemie coronariană acută, tromboză acută şi/sau embolie;

Se va reevalua cazul, în funcție de situație se va asocia tratament anticoagulant și se va reface schema hemostatică cu un alt produs, particular fiecărui pacient.

* + 1. **BOALA VON WILLEBRAND**

**DATE GENERALE**

Boala von Willebrand (BVW) este cea mai frecventă coagulopatie congenitală, care poate fi transmisă autosomal dominant sau recesiv, şi care este definită prin sinteza cantitativ redusă (tipul 1 şi 3 al bolii) sau calitativ anormală (tipul 2 de boală) a factorului von Willebrand. Datorită faptului că gena care comandă producerea acestui factor în organism se situează pe braţul scurt al cromozomului 12, boala se manifestă atât la bărbaţi, cât şi la femei, cu o frecvenţă mai mare a simptomatologiei la sexul feminin. Factorul von Willebrand este una dintre cele mai mari glicoproteine din organism, fiind sintetizat în celulele endoteliale şi în megakariocite. Are un rol foarte important atât în hemostaza primară prin favorizarea aderării trombocitelor la peretele vascular lezat, cât şi în hemostaza secundară, prin transportul şi stabilizarea factorului VIII în torentul circulator sanguin. De aceea, în boala von Willebrand, deşi Factorul VIII este produs în cantitate normală, deficitul/absenţa factorului von Willebrand determină distrugerea rapidă a factorului VIII în circulaţia sanguină.

Transmiterea bolii poate fi:

* + - * Autozomal dominanta (tipul 1; subtipurile 2A, 2B şi 2M)
      * Autozomal recesivă (tipul 3, subtipul 2N şi o variantă rară a subtipului 2A (IIC))

Clasificarea BVW

Clasificarea BVW (Sadler et al. 2006), conform Grupului de lucru pentru boala von Willebrand din cadrul Societăţii Internaţionale de Tromboză şi Hemofilie (ISTH), distinge trei tipuri principale ale BVW: tipurile 1 şi 3 includ defectele cantitative ale FVW, iar tipul 2 defectele calitative ale acestuia.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tipul bolii von Willebrand |  | Caracteristică |
| 1  (60 - 80% din cazuri, autozomal dominant) |  | Lipsa parţială a FVW, defect cantitativ |
| 2  (15 - 30% din cazuri) |  | Defecte calitative ale FVW |
|  | 2A | Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF, asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand) |
|  | 2B | Afinitate crescută a FVW pentru receptorul GPIb al trombocitelor |
|  | 2M | Adeziune trombocitară redusă dependentă de VWF care nu este asociată cu absenţa selectivă a HMWM (multimerii mari ai factorului von Willebrand) |
|  | 2N | Capacitate semnificativ redusă de legare a FVIII |
| 3  (1 - 5% din cazuri, autozomal recesiv) |  | Lipsa (aproape) / totală a FVW |
| Tipul plachetar al BVW |  | Trombocitopatie "de tip plachetar", receptorul GPIb al trombocitelor leagă puternic HMWM-urile (multimerii mari ai factorului von Willebrand). |

Tabloul clinic al BVW

Gravitatea episoadelor hemoragice variază de la forme uşoare până la forme severe cu risc vital, mai ales la pacienţii cu tipul 3 de boală. Localizările cele mai frecvente sunt la nivelul mucoaselor (epistaxis, hemoragii gastro-intestinale, gingivale după extracţii dentare). Meno-metroragiile sunt des întâlnite la femei, care pot necesita asocierea pe termen lung a tratamentului substitutiv hemostatic, cu suplimente de fier şi contraceptive orale. Mai rar, pacienţii pot prezenta hematurie sau hemartroze.

Diagnosticul BVW

Pentru diagnosticul bolii von Willebrand se efectuează o serie de teste succesive prin care se confirmă diagnosticul (PT, APTT, antigenul și activitatea factorului von Willebrand, factor VIII, timpul de sângerare, testare genetică, analiza multimerilor).

**TRATAMENTUL SUBSTITUTIV ÎN BOALA VON WILLEBRAND**

**Obiective:**

* oprirea sângerării
* profilaxia sângerărilor în cazurile severe de hemoragie
* profilaxia sângerărilor în cazul intervenţiilor chirurgicale şi al recuperării fiziokinetoterapie sau după episoadele hemoragice cu risc vital, indiferent de localizare.

**Criterii de includere:**

Pentru tratamentul "on demand":

* orice episoade de hemoragie, indiferent de tipul bolii von Willebrand şi de vârstă.

Pentru tratamentul profilactic:

* tratament profilactic de lungă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW: minim 20 - 30 UI FVW/kgc/administrare de două - trei ori pe săptămână, la pacienţii cu fenotip sever de boală, indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant. În această situație, medicația se poate elibera pentru o perioadă de 90/91/92 de zile;
* tratament pentru intervenții chirurgicale: cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW înainte, intra- şi post-intervenţii sângerânde (ortopedice, chirurgicale, stomatologice, alte intervenții chirurgicale sau proceduri invazive), indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant;
* tratament profilactic de scurtă durată cu un concentrat cu conţinut de FVIII/FVW în perioada fiziokinetoterapiei recuperatorii sau alte situații, indiferent de tipul bolii și vârstă, la recomandarea medicului curant.

**Produse utilizate**:

* Concentrate derivate plasmatic sau recombinante care conţin doar F VW sau care conțin FVIII și FVW, cu raport FVW/FVIII > 1.

**Doze utilizate**

Initial: 40 – 60 U/kg, continuând cu 20 – 40 U/kg la fiecare 8 - 12 – 24 de ore pentru a menține activitatea FVW în intervalul începând de la minim 30 – 50% pana la 100% sau la un alt nivel care controlează sângerarea.

Pentru concentratele recombinate de FVW se administrează inițial: 40 – 80 U/kg, continuând cu 40 – 60 U/kg la fiecare 8 - 12 – 24 de ore pentru a menține activitatea FVW în intervalul începând de la minim 30 – 50% până la 100% sau la un alt nivel care controlează sângerarea. Nivelul prin care se controlează sângerarea trebuie menținut minim 5 – 7 zile pentru intervențiile chirurgicale majore și minim 1 – 3 zile pentru intervențiile chirurgicale minore. Ulterior doza, frecvența și durata tratamentului pot varia în funcție de produs și de evoluția clinică, atâta timp cât este considerat necesar. Există situații când administrarea poate fi discontinuă (nu zilnic) dacă se mențin nivelurile adecvate de FVW. Se poate asocia inițial administrare de FVIII dacă nivelul acestuia este redus.

Abordarea terapeutică în cazul femeilor cu boala von Willebrand în timpul sarcinii, naşterii şi perioadei post-partum:

Nivelul FVIII/FVW variază diferit în timpul sarcinii şi în perioada post-partum, depinzând inclusiv de tipul bolii von Willebrand, după cum urmează:

* + - * Având în vedere faptul că în timpul sarcinii, și anume în trimestrul II si III, are loc o creştere de 2-3 ori față de nivelul de bază anterior sarcinii a nivelului de FVW, sângerările în această perioadă sunt extreme de rare pentru tipul 1 al bolii, astfel încât multe paciente în această situație nu necesită tratament substitutiv în timpul nașterii. Totuşi, valorile trebuie monitorizate periodic, mai ales în ultimele 10 zile înainte de naştere, intra – și post partum. Dacă nivelul activității FVW este > 50% riscul de sângerare post-partum este minim, iar dacă este < 50% există o probabilitate mare de sângerare;
      * Pentru pacientele cu formă severă de boala von Willebrand (tipul 3) nu există modificări semnificative ale nivelului de FVIII/FVW în timpul sarcinii;
      * Modificările calitative din boala Von Willebrand tipul 2 nu se corectează în timpul sarcinii, dar se poate observa în unele situații o crestere a activității F VW;
      * Pentru subtipul 2B al bolii, trombocitopenia se poate agrava în timpul sarcinii;
      * În primele cel putin 1 – 3 săptămâni ale perioadei postpartum nivelul de FVW scade foarte rapid, cu risc major de sângerare excesivă, de aceea lăuzele cu boala von Willebrand necesită monitorizare intraspitalicească timp de 7 - 10 zile post-partum. Ca urmare, este foarte importantă menţinerea unor nivele plasmatice ale activității FVW de > 50% atât imediat antepartum, cât şi intra- și post-partum cel puţin 7 - 10 zile, dozele, frecvența și durata tratamentului depinzând de nivelul de bază anterior sarcinii al activității F VW, de tipul nașterii si de evoluția clinică.

Managementul acestor paciente va fi făcut numai împreună cu un hematolog cu mare experiență în gestionarea stărilor protrombotice specifice sarcinii și perioadei post partum.

**Monitorizarea tratamentului**

* + - * monitorizarea periodică la cel mult 3 luni, clinic, anamestic (inclusiv documente medicale) şi paraclinic (teste de coagulare), a evenimentelor hemoragice şi a statusului articular, în funcţie de fenotipul bolii, completată la nevoie cu evaluare imagistică;
      * Atenție la reactivii folosiți și metodele pentru evaluarea testelor de coagulare și a activității plasmatice a FVIII si FVW. Determinările vor fi conform recomandărilor producătorilor, în caz contrar rezultatele vor fi eronate, iar atitudinea terapeutică incorectă!
      * monitorizarea dezvoltării anticorpilor inhibitori.

**Criterii de schimbare a produsului**

* reacţii de hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi sau alte reactii adverse;
* apariţia inhibitorilor anti- FVW.

**OBSERVAŢII FINALE**

1. Cine prescrie medicaţia

Medicii prescriptori sunt: medicii cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă (la nevoie cu un consult interdisciplinar cu medic hematolog sau pediatru cu experiență în acest domeniu, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog).

2. Unde se face prescripţia

Prescrierea medicamentelor de substituţie specifice acestor afecţiuni se face în unităţile sanitare nominalizate pentru derularea PN de hemofilie, cu îndeplinirea criteriilor minimale şi anume, în condiţii de:

* spitalizare continuă
* spitalizare de zi sau ambulator de specialitate.

3. Pe ce durată de timp se poate face prescripţia

În cazul pacienţilor (indiferent că beneficiază sau nu de profilaxie continuă/intermitentă), care pot prezenta eventuale episoade hemoragice uşoare sau moderate, se poate elibera medicaţia substitutivă corespunzătoare pentru câteva zile la domiciliu, la decizia medicului curant, cu obligativitatea revenirii la medicul curant pentru reevaluare, cu posibilitatea prelungirii tratamentului la nevoie.

Tratamentul profilactic (de lungă sau scurtă durată) se poate elibera la domiciliu pentru o perioadă de maxim 3 luni (90/91/92 de zile în situațiile în care permite legislația), numai în cazurile în care există o colaborare între medicul de familie al pacientului şi medicul specialist curant (pediatru/hematolog/medic de medicină internă) sau complianța bună a pacientului sau a familiei / tutorelui legal (în cazul copiilor). În această situaţie, medicul de familie va fi cooptat pentru monitorizarea clinică la domiciliu a pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie şi comunicarea către medicul specialist a situaţiei pacientului lunar sau ori de câte ori este nevoie. Condiţia este dovedirea tratamentului (prin returnarea flacoanelor folosite sau prin aplicarea în Caietul de Monitorizare al Bolnavului hemofilic al etichetei de identificare a preparatului utilizat, sau altele).

4. Unde se face administrarea tratamentului

Tratamentul poate fi administrat în orice unitate sanitară sau la domiciliu de către tutorele legal sau personalul medical instruiţi în cazul copiilor mici, sau chiar de către pacient în cazul copiilor mari, adolescenţilor/adulţilor instruiţi.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ** **se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**

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

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

Pentru administrarea agenţilor biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimţământ Informat al pacientului.

Pacienţii vor fi înscrişi în Registrul naţional de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operaţional).

**I. Criterii de diagnostic**

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existenţa criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpigionoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamaţie trasmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravităţii se poate face complementar şi prin calcularea scorului CDAI.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 567 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parţial sau în totalitate: dispariţia desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă şi colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) şi cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 568 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

3. Pentru ambele afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei biologice:

* Consimţământul informat al pacientului
* Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
* Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
* Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului
* Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă
* Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul biologic.
* Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)

**II. Principii terapeutice în BII**

* 1. Tratamentul BII urmăreşte amendarea fazei acute sau a recăderilor, instalarea remisiunii şi menţinerea stării de remisiune.
  2. Cu excepţia unor forme grave tratamentul BII se desfăşoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
  3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul şi terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepţia metotrexatului).
  4. Pentru tratamentul de menţinere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, şi tratamentul biologic (nu corticoizii).

**III. Tratamentul standard**

**1. Colita ulcerativă:**

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

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

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

b. **Corticosteroizii** (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

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

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

1. **Boala Crohn (BC)**

a. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

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

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat şi în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicaţiilor supurative ale BC (abcese supuraţii perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

**IV. Tratamentul biologic (agenti biologici si alte produse de sinteză țintite)**

Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar cu administrare intravenoasa sau subcutana, adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab – original și biosimilar, tofacitinib, upadacitinib):

**1. Boala Crohn:**

a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absenţa abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienţii cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienţi cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienţii cu boală severă şi minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamaţiei peste valorile normale, prezenţa afectării perianale de la debut, pacienţi cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzand terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptupurina și/sau Metrotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi trataţi cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

**2. Colita ulcerativă**

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienţii adulţi, aflaţi în eşec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eşecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicaţie numai pentru infliximab.

NOTĂ

* **Vedolizumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).
* **Vedolizumab** se poate administra și ca tratament biologic de prima linie la pacienţii adulţi cu Boala Crohn, forme clinice moderat până la sever active, naivi la anti-TNF alfa, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional
* **Ustekinumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activă sau colită ulcerativă activă, forme moderate pana la severe, care au avut un raspuns necorespunzător, au incetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau in cazul in care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”
* **Tofacitinib** se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă, formă moderată pana la severă, care au avut un raspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convenţional, fie un agent biologic.
* **Upadacitinib se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă sau boala Crohn activă, forme moderate până la severe, care au avut un răspuns inadecvat, nu au mai răspuns sau au prezentat intoleranță la terapia convențională sau la un medicament biologic.**

**A. Tratamentul de inducţie:**

* **Adalimumab - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:**
* la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
* la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
* copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni în b. Crohn; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
* copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg iniţial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare **2** săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 şi câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni
* **Infliximab - original şi biosimilar**
* la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasa cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) –** se administrează doar după inducţia cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicaţii (în săptămânile 0 și 2), la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de intretinere.

* **Vedolizumab**
* La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni- în b. Crohn şi colită ulcerativă.
* pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10.
* În b. Crohn, pentru Vedolizumab administrat ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNFalfa, tratamentul de inducţie (S0, S2 si S6) va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
* **Ustekinumab –** original și biosimilar
* Tratamentul de inducţie va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament.
* Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1).

Tabel 1. Doza tratamentului de inducţie cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg).

|  |  |
| --- | --- |
| Greutatea pacientului | Doza recomandată |
| ≤ 55 kg | 260 mg - 2 flacoane |
| > 55 kg până la ≤ 85 kg | 390 mg - 3 flacoane |
| > 85 kg | 1. mg - 4 flacoane |

* **Tofacitinib**
* Tratamentul se va iniţia prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâniîn total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
* Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
* Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm3, numar total de neutrofile < 1000 /mm3, valoarea Hb< 9g/dl
* **Upadacitinib**
* Doza de inducție recomandată pentru colita ulcerativă este de 45 mg, administrată pe cale orală, o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.
* La pacienții care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni.
* Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16.
* Doza de inducție recomandată pentru boala Crohn este de 45 mg, administrată pe cale orală , o dată pe zi, timp de 12 săptămâni.
* La pacienții care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi.
* La acești pacienți, administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul în care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic după 24 de săptămâni de tratament.
* Upadacitinib trebuie administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate pentru pacienții:
* cu vârsta de 65 de ani și peste;
* cu antecedente de boli cardiovasculare aterosclerotice sau alți factori de risc cardiovascular (precum fumătorii actuali sau foștii fumători care au fumat o perioadă îndelungată);
* cu factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau antecedente de neoplazie);

- Tratamentul nu trebuie iniţiat la pacienţi cu un număr absolut de limfocite (NAL) < 0,5 x 109 celule/l, un număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 109 celule/l sau cu valori ale hemoglobinei (Hb) < 8 g/dl.

**B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:**

* **Infliximab** (original si biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutana** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
* **Switch-ul la și de la infliximab subcutanat**
* In schema de mentinere ***switch-ul de la infliximab intravenos ( in schema de mentinere)*** la infliximab subcutanat trebuie sa se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 saptamani de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos ( adica in locul dozei programate pentru administrarea iv).
* Există date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacientii care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 saptamani.
* Nu sunt disponibile informatii privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos.
* In cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrata imediat daca au trecut mai putin de 7 zile de la doza programata, iar in cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va astepta pana la data corespunzatoare programarii din regimul initial , ulterior se continua cu administrarea regimului original.
* Dacă un pacient cu boala Crohn activa, fistulizata nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
* Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
* **Adalimumab** (original si biosimilar) - subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă.
* **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanata se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase,iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicala la data corespunzatoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
* La pacienții cu boala Crohn, naivi la anti-TNF alfa, pentru care s-a inițiat tratamentul cu Vedolizumab ca primă linie de tratament biologic, se utilizează în tratamentul de menținere a remisiunii doar Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutană la fiecare 2 săptămâni.
* La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasa (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
* Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, si nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă.
* Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP.
* **Ustekinumab** (original și biosimilar) - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
* Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
* Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.
* Ulterior pacienţii beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică.
* **Tofacitinib**
* Doza recomandată este de 5 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi.
* Nu este recomandat tratamentul de mentinere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători la o doza de 10 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
* Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut depentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
* Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
* La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

**Nota bene!**

* Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exlude melanomul.
* Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.
* **Upadacitinib**
* Doza de întreținere recomandată pentru colita ulcerativă este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
  + doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
  + La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii sau cei care necesită tratament de inducție de 16 săptămâni și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
  + Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.
* La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
* În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.
* Doza de întreținere recomandată pentru boala Crohn este de 15 mg sau 30 mg, administrată o dată pe zi, în funcție de tabloul clinic al fiecărui pacient:
  + O doză de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie.
  + La unii pacienți, cum sunt cei cu activitate crescută a bolii și care nu prezintă un risc mai mare de TEV, MACE și neoplazie sau care nu prezintă un beneficiu terapeutic adecvat la doza de 15 mg o dată pe zi, poate fi adecvată administrarea unei doze de 30 mg o dată pe zi.
  + Pentru menținerea răspunsului, trebuie utilizată doza minimă eficace.
* La pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, se recomandă administrarea dozei de 15 mg o dată pe zi.
* În cazul pacienților care au răspuns la tratamentul cu upadacitinib, administrarea de corticosteroizi poate fi redusă și/sau întreruptă, conform standardului de îngrijire medicală.

**C. Evaluarea răspunsului terapeutic**

**Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF** va fi evaluat la 12 săptămâni de la iniţierea terapiei şi, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunţarea la terapia iniţiată.

**Răspunsul terapeutic la Vedolizumab** va fi evaluat la 10 săptămâni de la iniţierea terapiei, la pacienţii cu colită ulcerativă şi boala Crohn şi la săptămâna 14 pentru pacienţii cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. La pacienții cu boala Crohn tratamentul trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 14. Tratamentul la pacienții cu colită ulcerativă trebuie oprit dacă nu se observă niciun beneficiu terapeutic până în săptămâna 10.

**Evaluarea răspunsului la ustekinumab** se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos şi la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrate la 8 săptămâni.

**Evaluarea răspunsului la tofacitinib** se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei. In cazul raspunsului clinic, se continua cu doza de intretinere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de raspuns, la 8 saptamani se poate continua pana la 16 săptămâni doza de10 mg de 2 ori pe zi. Dupa obtinerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioara se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea trata

mentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la inceperea tratamentului. Dupa intreruperea tratamentului, posibilitatea reluarii acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor in conformitate cu RCP produs.

**Evaluarea răspunsului la upadacitinib** se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei în colita ulcerativă și la 12 săptămâni în boala Crohn. La pacienții cu colita ulcerativă, care nu obțin un beneficiu terapeutic adecvat până în săptămâna 8, se poate continua administrarea dozei de 45 mg upadacitinib, o dată pe zi, timp de încă 8 săptămâni. Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic până în săptămâna 16. La pacienții cu boală Crohn care nu au obținut un beneficiu terapeutic adecvat după inducția inițială cu durata de 12 săptămâni, poate fi luată în considerare o inducție prelungită timp de încă 12 săptămâni, cu o doză de 30 mg, o dată pe zi Administrarea de upadacitinib trebuie întreruptă în cazul oricărui pacient care nu prezintă dovezi ale unui beneficiu terapeutic dupa 24 de săptămâni de tratament.

După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. ***Pentru boala Crohn***:

* Remisiune clinică (dispariţia simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariţia simptomelor şi a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
* Răspuns parţial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice faţă de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%.
* Recădere - pierderea răspunsului: reapariţia simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creşterea calprotectinei fecale.

1. ***Pentru colita ulcerativă***:

* Remisiune clinică - dispariţia simptomelor, clinico-biologică (fără simptome şi probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
* Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistenţa eritemului, granulaţiei şi ştergerea desenului vascular
* Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariţia simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice şi histologice.
* Monitorizare după obţinerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

* Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

* Verificarea complianţei la tratament
* Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
* Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
  + Creşterea empirică a dozelor şi/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
  + Schimbarea agentului anti-TNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti-TNF, sau anti-TNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti-TNF sau anti-TNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti-TNF, anti-TNF/Upadacitinib cu Upadacitinib/anti-TNF pentru situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul şi prelungi remisiunea.

* Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF şi anticorpilor antidrog specifici şi ghidarea terapiei în funcţie de rezultatul acestor determinări (opţiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creşterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut şi prezenţa anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
* Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar si invers sau intre biosimilare fara avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptata.
* La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă.

**V. Prescriptori** - tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicii in specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM\*\*1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM\*\*1Ω** **se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM\*\*1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM\*\*1Ω**

**1.** **Dermatita atopica** (**D.A.)** este o afectiune inflamatorie cronica,care afecteaza in mod caracteristic prima copilarie dar poate debuta la toate grupele de varsta. Aproximativ 60% din cazuri apar in primul an de viata,si pana la 85% debuteaza pana la 5 ani. Se apreciaza prevalenta ca fiind intre 10-25% la copii si 2-4% pana la 10% la adulti.

D.A. este o afectiune multifactoriala din care mentionam mecanisme genetice (predispozitia ereditara),factori imunologici,afectarea functiei de bariera tegumentara etc. In prezent se discuta despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afectiuni.

Din cauza polimorfismului lezional diagnosticul diferențial este esențial pentru această afecțiune care pretează deseori la confuzii de diagnostic, uneori cu afecțiuni extrem de severe cum ar fi spre exemplu limfoamele cutanate (afecțiuni care reprezintă contraindicații relative sau absolute pentru aceste terapii).

**2.** **Scoruri si Clasificare**

Clasificarea dermatitei atopice are în vede indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat, regiunea topografică afectată și caracteristica afectării cutanate precum si simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatita). Valora maxima a acestui scor este de 103.

Dermatita atopica:

* forma usoara SCORAD < 25
* forma moderata SCORAD 25-50
* forma severa SCORAD > 50

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se considera afectiune severa la un scor mai mare sau egal cu 10.

**3.** **Diagnosticul pacientului cu D.A.**

* diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferențial (extrem de important mai ales pentru limfoame cutanate sau alte malignități), antecedentelor heredocolaterale si personale si a examenului clinic cu obiectivare prin scorul  *SCORAD*
* calitatea vietii pacientului suferind de D.A. se evalueaza pe baza scorului DLQI,CDLQI sau IDLQI
* pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).
* pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sau inhibitori de Janus Kinaze (JAK) sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliti (Na+, K+), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH (opțional), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opțional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice/inhibitori de JAK pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire carora este în evidența. În cazul afecțiunilor care reprezinta contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toti pacientii cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK . În functie de particularitatile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

**4.** **Tratamentul pacientului cu D.A.**

D.A. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate pana in prezent in D.A. isi propun sa obtina remisiunea sau diminuarea leziunilor si sa reduca simptomatologia subiectiva până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrare unei terapii topice. Din aceste considerente si nu numai, medicația în D.A. trebuie sa fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o optiune de tratament frecvent utilizata atat ca monoterapie in formele usoare cat si ca terapie adjuvanta in formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent daca vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfacatoare. Se poate utiliza atat PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cat si UVB cu banda ingusta. Aceste terapii se pot efectua atat in spital cat si in ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemica ( în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemica actuala cu utilizarea de agenti biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lunga durata si permite o calitate a vietii normala a pacientilor cu forme moderat sau severe de D.A.

**5.** **Terapiile biologice disponibile în România**

**Dupilumab**– este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs in celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutatorul tehnologiei ADN recombinant. Realizeaza o actiune duala, inhibitoare asupra semnalizarii celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

**Adulți-peste 18 ani**

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doza inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administraza injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Daca injecția este administrativă de o alta persoană, poate fi și i regiunea superioara a brațului.

Trebuie avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns dupa 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu raspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

**Adolescenți cu vârsta cuprinsa între 12-17 ani**

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12-17 ani care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza inițială este de 400 mg (două injecții de 200 mg) urmată la intervale de câta două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (vezi tabel 1).

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare (administrate la interval de 2 săptămâni) |
| sub 60 kg | 400 mg (două injecții de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg |

Trebuie avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns dupa 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu raspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

**Copii cu vârsta între 6-11 ani**

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6-11 ani care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecți3 de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 și apoi urmată de o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)\*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. \* La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreținere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg și mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W)-vezi tabel 2**.**

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
| 15 kg până la mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15 | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)\*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15 |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |

\* La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului curant

Trebuie avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns dupa 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu raspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

**Copii cu vârsta între 6 luni-5 ani**

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 luni-5 ani care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Tabelul 3: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, având dermatită atopică

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
| 5 kg până la mai puțin de 15 kg | 200 mg (o injecție de 200 mg) | 200 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 15 kg până la mai puțin de 30 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |

Dupilumab poate fi utilizat in asociere cu dermatocorticoizi sau uneori, atunci cand nu exista contraindicatii, cu inhibitori topici de calcineurina. La pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică poate fi avută în vedere întreruperea tratamentului. Unii pacienți cu răspuns inițial parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni. Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

**6. Terapii cu inhibitori de JAK disponibile in Romania**

**Baricitinib** - este inhibitor pentru subtipurile JAK1 și JAK2. Este o terapie cu administrare orală care acționează la nivel intracelular.

Indicație terapeutică :adulți cu vârsta peste 18 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 4mg/zi administrată pe cale orală cu multă apă. Dacă pacienții omit să își administreze o doză, se recomandă să ia doza respectivă cât mai curând. Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Pentru pacienții aflați în zona de risc pentru utilizarea inhibitorilor de JAK (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecții severe, marii fumători) sau cei cu vârsta peste 65 de ani și la care nu există alternativă terapeutică eficientă se recomandă inițierea terapiei cu doza de 2mg/zi. În cazul în care nu este suficientă această doză se poate recomanda doza de 4mg/zi. Pentru această categorie de pacienți este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află**.

1. **Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici/inhibitori de JAK pentru pacienții adulți** (**peste 18 ani**)

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici/inhibitori de JAK:

* pacientul suferă de dermatita atopica ( forma moderat-severa (SCORAD  > 25)

**și**

* DLQI > 10

**și**

* pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

**și**

* eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice dupa cum urmează: îndeplinirea a cel putin unul din următoarele criterii:
* a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) dupa cel putin 2 luni de la inițierea tratamentului  **și**
* îmbunătațire a scorului DLQI cu mai putin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, dupa cel putin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care mentionam:
* corticoterapie sistemica
* ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
* fototerapie UVB cu banda ingusta sau PUVA terapie(minim 4 sedinte/saptamana)

**sau**

* a devenit intolerant sau are contraindicatii sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

**sau**

* pacientul este la risc sa dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

**sau**

* sunt cu o boală cu recadere rapidă

**Nota:**

**pentru următoarele categorii de pacienți:**

* **cu afecțiuni CV,**
* **cu tromboze venose sau risc de embolie,**
* **cu afecțiuni onco-hematologice**
* **cu infecții severe,**
* **marii fumători**
* **cu vârsta peste 65 de ani**

**terapia cu inhibitorii de JAK se inițiază doar dacă nu există alternativă terapeutică eficientă și beneficiul terapeutic depășește riscurile.**

1. **Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-17 ani**

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

* pacientul suferă de dermatita atopica ( forma severa (SCORAD > 50)

**și**

* cDLQI > 10

**și**

* pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

1. **Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6 luni-5 ani**

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

* pacientul suferă de dermatita atopica forma severa (SCORAD >50)

**și**

* IDLQI > 10

**și**

* pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

**7. Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie sa fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapii biologice. Informatii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie sa aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie.

Pacientul va semna declaratia de consimtamânt la initierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 6 luni - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

**8. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/inhibitorii de JAK:**

Pentru tratamentul cu dupilumabum:

* copii cu vârsta sub 6 luni, având dermatită atopică

Pentru tratamentul cu baricitinibum:

* vârsta sub 18 ani
* pacienți cu cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de 0,5 x 109 celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1 x 109 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai ica de 8 g/dl
* pacienți cu cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut

Toți pacienții trebuie sa aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

**Contraindicatii absolute** (se vor exclude) :

Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste;

Antecedente de hipersensibilite la medicament, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

3.Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (exceptie pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)

Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK .

**Contraindicatii relative:**

* Sarcina si alaptare
* Infectii parazitare (Helminth)
* Simptome acute de astm,stare de rau astmatic,acutizari,bronhospasm acut etc
* Afectiuni insotite de eozinofilie
* Infecție HIV sau SIDA
* Afecțiuni maligne sau premaligne
* PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
* Conjunctivita si cheratita
* Tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar
* Hepatită virală cu virus B sau C
* Afecțiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilație atrială)
* Orice alte contraindicatii relative recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK

**EVALUAREA TRATAMENTULUI**

Evaluarea tratamentului este realizata pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacitații terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esentiale pentru detectarea cat mai rapida a aparitiei unor evenimente medicale care necesita interventia medicului.

Eficacitatea clinica se defineste prin obtinerea unui raspuns la tratament fata de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

* scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii

și

* scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI/iDLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/inhibitor de JAK se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutice. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea tempora a terapiei (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcina,interventie chirurgicală etc),tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice/cu inhibitori de JAK.

Daca se intrerupe voluntar tratamentul biologic sau cu inhibitori de JAK pentru o perioada de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice si doar in cazul unui pacient nonresponder (conform definitiei anterioare) sau care prezinta reactii adverse importante si este eligibil conform protocolului se poate reinitia terapia biologică sau cu inhibitori de JAK. Daca intreruperea tratamentului este de data mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus, se poate continua terapia biologica sau cu inhibitori de JAK.

Calendarul evaluatorului:

* 1. evaluare pre-tratament
  2. evaluarea sigurației terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
  3. prima evaluare pentru atingerea tintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice.
  4. monitorizarea menținerii tintei terapeutice **și** a sigurantei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).

**1. Evaluarea de pre-tratament**

Pacientul trebuie evaluat de inițierea tratamentului cu agent biologic/cu inhibitor de JAK (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investiții:

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) |  |
| Infecție TBC\* | - testul cutanat tuberculinic sau  - IGRA  (opțional pentru Dupilumab) |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
|  | - creatinina, uree , , electroliti (Na+,K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH (opțional) |
| Urina | analiza urinii |
| Radiologie | Radiografie cardio-pulmonară |
| Alte date de laborator semnificative | - dupa caz |

\*optional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK

**2. Evaluarea sigurantei terapeutice si a eficacitatii clinice**

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic/inhibitor de JAK prin următoarele investigaţii:

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | SCORAD și DLQI/cDLQI/iDLQI reduse |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) |  |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
|  | - creatinina, uree, electroliti (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH (opțional) |
| Urina | -analiza urinii |
| Alte data de laborator semnificativ | - dupa caz |

**3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice/inhibitor de JAK**

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | SCORAD redus cu 50% fata de momentul initerii și DLQI/cDLQI/iDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte fata de momentul initierii) |
| Teste serologice | HLG, VSH |
|  | creatinina, uree, electroliti (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH (opțional) |
| Urina | Analiza urinii |
| Alte data de laborator semnificativ | dupa caz |

**4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a sigurantei terapeutice se realizeaza la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | Monitorizare |
| Severitatea bolii | -SCORAD redus cu 50% fata de scorul inițial | la fiecare 6 luni |
|  | - DLQI/cDLQI/iDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial). |  |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) | Manifestari clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții , malignați etc. | la fiecare 6 luni |
| Infecție TBC \* | - testul cutanat tuberculic  sau  - IGRA  (opțional pentru Dupilumab) | Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog  Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog  Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA). |
| Teste serologice | HLG, VSH | la fiecare 6 luni |
|  | creatinina, uree, electroliti (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH (opțional) | la fiecare 6 luni |
| Urina | analiza urinii | la fiecare 6 luni |
| Radiologie | radiografie cardio-pulmonară | Anual |
| Alte data de laborator semnificativ | dupa caz | dupa caz |

\*obligatorie pentru inhibitorii de JAK

**PRESCRIPTORI:** tratamentul se inițiaza si se continua de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligatia de a introduce pacientul in Registrul National de Dermatita Atopica

**Anexa nr. 1**

**SCORUL DLQI pentru adulți**

**Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecțiune cutanată.

Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

**Scorul DLQI pentru adulţi**

|  |  |
| --- | --- |
| Unitatea sanitară: | Data: |
| Nume pacient:  Semnatura pacient: | Diagnostic:  Nume si parafa medic: |
| Adresa: | Scor: |

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

* 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
* 1 pentru "puţin"
* 2 pentru "mult"
* 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Scorul DLQI pentru copii** (**cDLQI**)

|  |  |
| --- | --- |
| Unitatea sanitară: |  |
| Data: | Scor: |
| Nume:  Nume parinti: | Vârsta:  Nume si parafa medic |
| Adresa: | Diagnostic: |

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?

Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

* 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
* 1 pentru "puţin"
* 2 pentru "mult"
* 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Scorul DLQI pentru copii 6 luni- 5 ani** (**iDLQI**)

|  |  |
| --- | --- |
| Unitatea sanitară: |  |
| Data: | Scor: |
| Nume:  Nume parinti: | Vârsta:  Nume si parafa medic |
| Adresa: | Diagnostic: |

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

**Severitatea dermatitei**

In ultima saptamana**, cat de severa** credeti ca

a fost dermatita copilului dvs? : ex: cat de rosie, cu scuame, inflamata sau extinsa

Foarte severa 

Severa 

Medie 

Usoara 

Fara manifestari 

**Indicele de calitate a vietii**

1. In ultima saptamana, cat de mult Permanent 

a avut copilul dvs. **mancarime si s-a scarpinat**? Mult 

Putin 

Deloc 

2. In ultima saptamana, care a fost **dispozitia**  A plans mereu, foarte capricios 

copilului dvs.? Foarte iritabil 

Usor iritabil 

Fericit 

3. In ultima saptamana, aproximativ cat timp Mai mult de 2 ore 

a durat, in medie, **sa adormiti** copilul in fiecare seara? 1 - 2 ore 

15min - 1 ora 

0-15min 

4. In ultima saptamana, care a fost in medie 5 ore sau mai mult 

timpul total in care **somnul de noapte** al 3 - 4 ore 

copilului a fost perturbat in fiecare noapte? 1 - 2 ore 

Mai putin de o ora 

5. In ultima saptamana, eczema copilului dvs. Foarte mult 

l-a deranjat **la joc sau inot**? Mult 

Putin 

Deloc 

6. In ultima saptamana, eczema copilului dvs. Foarte mult 

l-a impiedicat **sa participe sau sa se bucure** Mult 

**de alte activitati in familie?** Putin 

Deloc 

7. In ultima saptamana, au fost probleme ale Foarte mult 

copilului dvs. **pe durata meselor**, din cauza eczemei? Mult 

Putin 

Deloc 

8. In ultima saptamana, au fost probleme ale Foarte mult 

copilului dvs. din cauza **tratamentului**? Mult 

Putin 

Deloc 

9. In ultima saptamana, eczema copilului dvs a facut Foarte mult 

ca **imbracatul si dezbracatul** copilului sa fie neplacute? Mult 

Putin 

Deloc 

10. In ultima saptamana, cat de mult a fost o problema Foarte mult 

**in timpul imbaierii** faptul ca are eczema copilul dv? Mult 

Putin 

Deloc 

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Anexa nr. 2**

**Declaraţie de consimţământ pacient adult**

**DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata ................................................................. menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv intr-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

|¯| (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. ....................................................................................

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE) Medic: (completati cu majuscule)

NUME ................................... NUME...................................

PRENUME **............................**  PRENUME.............................

Semnătura pacient: Semnătura şi parafa medic:

Data: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

**Anexa nr. 3**

**Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric**

**CONSIMŢĂMÂNT PACIENT**

**Copilul** ..................................................................................................,

**CNP** copil: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

**Subsemnaţii** ..........................................................................................,

CNP: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

CNP: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ..........................................., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....................., judeţul .........................., telefon ..................., în calitate de reprezentant legal al copilului ............................................., diagnosticat cu ......................................... sunt de acord să urmeze tratamentul cu ......................................................

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

| ¯| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

........................................................................................................................

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

........................................................................................................................

|  |  |
| --- | --- |
| Data | Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali |
|  | ............................................................................ |
|  | ............................................................................ |
|  | Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ) ............................................................................ |

Semnătura şi parafa medicului”

**Anexa nr. 4**

**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severa**  **aflat în tratament cu agent biologic/inhibitor de JAK**

**PACIENT**

|  |  |
| --- | --- |
| Nume ................................... | Prenume ....................................... |
| Data naşterii: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯| | CNP: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯| |

Adresa .................................................................................................................

.............................................................................................................................

............................................................................................................................

Telefon ...........................

**Medic curant dermatolog:**

Nume ................................................................... Prenume ...........................................

Unitatea sanitară .............................................................................................................

Adresa de corespondenţă ...............................................................................................

Telefon: .............................. Fax .......................... E-mail .............................

Parafa: Semnătura:

**I. CO-MORBIDITĂŢI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **DA/NU** | **Data diagnostic** (**lună/an**) | **Tratament actual** |
| Infecţii acute |  |  |  |
| Infecţii recidivante/persistente |  |  |  |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice |  |  |  |
| HTA |  |  |  |
| Boala ischemică coronariană/IM |  |  |  |
| ICC |  |  |  |
| Tromboflebită profundă |  |  |  |
| AVC |  |  |  |
| Epilepsie |  |  |  |
| Astm bronşic |  |  |  |
| BPOC |  |  |  |
| Ulcer gastro-duodenal |  |  |  |
| Boli hepatice |  |  |  |
| Boli renale |  |  |  |
| Diabet zaharat - tratament cu: |  |  |  |
| dietă |¯| oral |¯| insulină |¯| |  |  |  |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi |  |  |  |
| Reacţii (boli) alergice |  |  |  |
| locale |¯| - generale |¯| |  |  |  |
| Afecţiuni cutanate |  |  |  |
| Neoplasme - descrieţi localizarea |  |  |  |
| Spitalizări |  |  |  |
| Intervenţii chirurgicale |  |  |  |
| Alte boli semnificative |  |  |  |

**II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A.** (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

**III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor**

(în cazul modificarii dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Data opririi** | **Observatii** (**motivul intreruperii, reactii adverse\*, ineficienta etc.** ) |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
| \*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestarile digestive de tip dispeptic nu se incadreaza la aceasta categorie și nu justifica întreruperea/modificarea terapiei. | | | | |

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doza actuală** | **Din data de:** | **Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.** **:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Date începerii** | **Observatii** (**motivul introducerii**) |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**VI. EVALUAREA CLINICA:**

Date: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_

Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
| **Scor SCORAD** |  |  |  |
| **Scor DLQI** (se vor anexa formulare semnate de pacient si semnate si parafate de medicul dermatolog curant) |  |  |  |

**VII. EVALUARE PARACLINICĂ:**

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |
| VSH (la o oră) |  |  |  |
| Hemograma: |  |  |  |
| Hb |  |  |  |
| Hematocrit |  |  |  |
| Număr hematii |  |  |  |
| Număr leucocite |  |  |  |
| Număr neutrofile |  |  |  |
| Număr bazofile |  |  |  |
| Număr eozinofile |  |  |  |
| Număr monocite |  |  |  |
| Număr limfocite |  |  |  |
| Număr trombocite |  |  |  |
| Altele modificate |  |  |  |
| Creatinină |  |  |  |
| Uree |  |  |  |
| Electroliti (Na+, K+) |  |  |  |
| TGO (ASAT) |  |  |  |
| TGP (ALAT) |  |  |  |
| GGT |  |  |  |
| IgE |  |  |  |
| LDH |  |  |  |
| Sumar de urină |  |  |  |
| Radiografie pulmonară |  |  |  |
| Testul cutanat tuberculinic sau |  |  |  |
| IGRA |  |  |  |
| Alte date de laborator semnificative |  |  |  |

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC SAU INHIBITOR JAK PROPUS:**

**INIȚIERE** | ¯|

**Medicament** (**denumire comercială**)  **..................................** **(DCI)**  **............................**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | interval | administrare a datelor | doza | mod administrare |
| 1 | Vizita înițială | zz/ll/a |  |  |
| 2 | Vizita de evaluare | zz/ll/a |  |  |

**IX. REACȚII ADVERSE** (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel putin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....................................................................................................................................

**X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:**

Buna | ¯| Necorespunzătoare | ¯|

**XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

.....................................................................................................................................

**NOTA:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc**  **obligatoriu** în Registrul **Național de**  **D.A.** **Este obligatorie introducerea in Registrul National de D.A.si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice/cu inhibitor de JAK și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

**Anexa nr. 5**

**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului copil cu varsta intre 6 luni-11 ani cu DA forma severa si a pacientului adolescent cu vârsta între 12-17 ani cu D.A. forma moderat-severa,**  **aflat în tratament cu agent biologic**

**PACIENT**

|  |  |
| --- | --- |
| Nume ................................... | Prenume ....................................... |
| Data naşterii: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯| | CNP: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯| |

Adresa .................................................................................................................

.............................................................................................................................

............................................................................................................................

Telefon aparținător legal ...........................

**Medic curant dermatolog:**

Nume ................................................................... Prenume ...........................................

Unitatea sanitară .............................................................................................................

Adresa de corespondenţă ...............................................................................................

Telefon: .............................. Fax .......................... E-mail .............................

Parafa: Semnătura:

**I. CO-MORBIDITĂŢI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **DA/NU** | **Data diagnostic** (**lună/an**) | **Tratament actual** |
| Infecţii acute |  |  |  |
| Infecţii recidivante/persistente |  |  |  |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice |  |  |  |
| HTA |  |  |  |
| Boala ischemică coronariană/I |  |  |  |
| ICC |  |  |  |
| Tromboflebită profundă |  |  |  |
| AVC |  |  |  |
| Epilepsie |  |  |  |
| Astm bronşic |  |  |  |
| BPOC |  |  |  |
| Ulcer gastro-duodenal |  |  |  |
| Boli hepatice |  |  |  |
| Boli renale |  |  |  |
| Diabet zaharat - tratament cu: |  |  |  |
| dietă |¯| oral |¯| insulină |¯| |  |  |  |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi |  |  |  |
| Reacţii (boli) alergice |  |  |  |
| locale |¯| - generale |¯| |  |  |  |
| Afecţiuni cutanate |  |  |  |
| Neoplasme - descrieţi localizarea |  |  |  |
| Spitalizări |  |  |  |
| Intervenţii chirurgicale |  |  |  |
| Alte boli semnificative |  |  |  |

**II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A.** (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

**III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor**

(în cazul modificarii dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Data opririi** | **Observatii** (**motivul intreruperii, reactii adverse\*, ineficienta etc.** ) |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
| \*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestarile digestive de tip dispeptic nu se incadreaza la aceasta categorie și nu justifica întreruperea/modificarea terapiei. | | | | |

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doza actuală** | **Din data de:** | **Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.** **:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Date începerii** | **Observatii** (**motivul introducerii**) |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**VI. EVALUAREA CLINICA:**

Date: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_

Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
| **Scor SCORAD** |  |  |  |
| **Scor cDLQI/iDLQI** (se vor anexa formulare semnate de parinte/tutore legal si semnate si parafate de medicul dermatolog curant) |  |  |  |

**VII. EVALUARE PARACLINICĂ:**

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |
| VSH (la o oră) |  |  |  |
| Hemograma: |  |  |  |
| Hb |  |  |  |
| Hematocrit |  |  |  |
| Număr hematii |  |  |  |
| Număr leucocite |  |  |  |
| Număr neutrofile |  |  |  |
| Număr bazofile |  |  |  |
| Număr eozinofile |  |  |  |
| Număr monocite |  |  |  |
| Număr limfocite |  |  |  |
| Număr trombocite |  |  |  |
| Altele modificate |  |  |  |
| Creatinină |  |  |  |
| Uree |  |  |  |
| Electroliti (Na+, K+) |  |  |  |
| TGO (ASAT) |  |  |  |
| TGP (ALAT) |  |  |  |
| GGT |  |  |  |
| IgE |  |  |  |
| LDH |  |  |  |
| Sumar de urină |  |  |  |
| Radiografie pulmonară |  |  |  |
| Testul cutanat tuberculinic sau |  |  |  |
| IGRA |  |  |  |
| Alte date de laborator semnificative |  |  |  |

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:**

**INIȚIERE** | ¯|

**Agent biologic** (**denumire comercială**)  **..................................** **(DCI)**  **............................**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Interval | administrare a datelor | doza | mod administrare |
| 1 | Vizita înițială | zz/ll/a |  |  |
| 2 | Vizita de evaluare | zz/ll/a |  |  |

**IX. REACȚII ADVERSE** (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel putin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....................................................................................................................................

**X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:**

Buna | ¯| Necorespunzătoare | ¯|

**XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

.....................................................................................................................................

**NOTA:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc**  **obligatoriu** în Registrul **Național de**  **D.A.** **Este obligatorie introducerea in Registrul National de D.A.si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

**Anexa nr. 6**

**Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika**

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos

(1) Prurit

(2) Morfologia și distribuția tipică:

* Lichenificare flexurală la adulți
* Erupții faciale și pe zonele de flexie la sugari și copii

(3) Dermatită cronică sau cu recăderi

(4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronșic, rinită, dermatită atopică)

2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:

(1) Xeroza

(2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară

(3) Reacție imediată (de tip I) la testele cutanate

(4) IgE seric crescut

(5) Vârsta precoce a debutului

(6) Tendința spre infecții cutanate (în special Staph. aureus și herpes simplex)

(7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului

(8) Eczema mamelonară

(9) Cheilită

(10) Conjunctivită recurentă

(11) Pliul infraorbitar Dennie -Morgan

(12) Keratoconus

(13) Cataractă subcapsulară anterioară

(14) Pigmentare periorbitară

(15) Paloare facială, eritem facial

(16) Pitiriazis alb

(17) Pliuri anterioare ale gâtului

(18) Prurit indus de hipersudoratie

(19) Intoleranță la lâna și solvenți lipidici

(20) Dermatita folliculară

(21) Intoleranță alimentară

(22) Leziuni influențate de mediu și factori emoționali

(23) Dermografism alb și albire întârziată.”