**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 363 se introduc zece noi poziții, pozițiile 364 - 373, cu următorul cuprins:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
| 364 | A10BK01 | DAPAGLIFLOZINUM |
| 365 | A16AB25 | OLIPUDASE ALFA |
| 366 | J05AX28 | BULEVIRTIDUM |
| 367 | L01EA06 | ASCIMINIBUM |
| 368 | L01EH03 | TUCATINIBUM |
| 369 | L01FA01 | RITUXIMABUM |
| 370 | L01FX17 | SACITUZUMAB GOVITECAN |
| 371 | L04AB04-HS | ADALIMUMABUM |
| 372 | L04AB04-UV | ADALIMUMABUM |
| 373 | L04AC19 | SATRALIZUMABUM |

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 363 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 364 cod (A10BK01): DCI DAPAGLIFLOZINUM cu următorul cuprins:**

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

# Introducere

Boala cronică de rinichi (BCR) este definită de anomalii ale structurii sau funcției rinichiului care au o durată mai mare de 3 luni și influențează starea de sănătate.

Boala cronică de rinichi are o prevalență mare la nivel global, inclusiv în România, estimată la peste 10% în populația generală și este asociată cu creșterea riscului renal (inițierea tratamentului substitutiv renal) și de mortalitate cardio-vasculară și generală. De aceea, este o problemă de sănătate publică. Principalele cauze ale BCR sunt diabetul zaharat și bolile vasculare ale rinichiului (hipertensiunea arterială).

Boala cronică de rinichi are o evoluție caracterizată de creșterea stadială a riscului renal și cardio-vascular. Gradul de risc este definit în funcție de nivelul albuminuriei (evaluată prin raportul albumină/creatinină în urină (RACu), al ratei de filtrare glomerulară (RFGe) și este influențat în principal de cauza BCR. Evoluția gradului de risc poate fi ameliorată prin diagnosticul precoce și tratamentul cauzei, respectiv prin monitorizarea și controlul presiunii arteriale, al albuminuriei și al reducerii ratei de filtrare glomerulară (**Figura 1**).

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | | **Categorii albuminurie (mg/g creatinină)** | | | | |
| **A1** | | **A2** | | **A3** |
| Normal sau ușor crescut | | Moderat crescută | | Sever crescută |
| <30 | | 30 - 300 | | >300 |
| **Categorii eRFG**  **(mL/min)** | **G1** | Normal sau înalt | ≥90 | 12 | 12 | | 6 | |
| **G2** | Putin scăzut | 60-89 | 12 | 12 | | 6 | |
| **G3a** | Putin - moderat scăzut | 45-59 | 12 | 6 | | 4 | |
| **G3b** | Moderat - sever | 30-44 | 6 | 4 | | 4 | |
| **G4** | Sever scăzut | 15-29 | 4 | 4 | | <3 | |
| **G5** | Decompensare renală | <15 | <3 | <3 | | <3 | |
| **Risc mic** | | G1 A1, G2 A1 | | | | |  | |
| **Risc moderat** | | G1 A2, G2 A2, G3a A1 | | | | |  | |
| **Risc mare** | | G1 A3, G2 A3, G3a A2, G3b A1 | | | | |  | |
| **Risc foarte mare** | | G3a A3, G3b A2, G3b-A3, G4 A1-A3, G5 A1-A3 | | | | |  | |
| \* Persoanele din categoriile G1 A1 și G2 A1 și factori de risc pentru BCR au risc mic de BCR, dar nu au BCR, dacă nu au indicatori ai unei afecțiuni a rinichiului: dezechilibre electrolitice sau acido-bazice sugestive pentru disfuncții tubulare (de exemplu, acidoză tubulară renală), anomalii morfologice renale (de exemplu, polichistoză renală, leziuni constatate la biopsia renal) sau transplant renal | | | | | | | | |

Figura 1. Categoriile de risc în Boala cronică de rinichi (KDIGO 2012)[1]

Scopul tratamentului în Boala cronică de rinichi este reducerea simultan a riscului renal și cardio-vascular, prin scăderea a declinului RFGe - cât mai aproape de 0.8-1 ml/min/1.73m2/an, a RACu - cât mai aproape de 300 mg/g - și controlul presiunii arteriale (cât mai aproape de 120/80mmHg). Până în anul 2015, inhibitorii sistemului renină-angiotensină-aldosteron (iSRAA) – în baza studiilor RENAAL, IDNT și REIN – erau tratamentul standard pentru pacienții diabetici sau nu, cu Boală cronică de rinichi și proteinurie.

Introducerea inhibitorilor co-transportorului sodiu-glucoză tipul 2 (SGLT2) în tratamentul BCR a reprezentat adevărat progres, deoarece a permis reducerea simultană a riscului renal și cardio-vascular, semnificativ mai mult decât iSRAA. În acest sens, studiul DAPA-CKD (”*The Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with CKD*”) a evaluat eficiența dapagliflozinum comparativ cu placebo în asociere cu doze maxim tolerate de iSRAA la pacienți cu RFGe între 25 și 75 ml/min/1.73m2 și RACu ≥200 mg/g și ≤500 mg/g). Au fost înrolat 4304 pacienți (67.5% cu diabet zaharat de tipul 2) și a fost oprit prematur, după o perioadă medie urmărire de 2.4 ani, datorită eficienței semnificative mai bune a dapagliflozinum. Evenimentul primar compus (reducere susținută a RFGe ≥50%, inițierea tratamentului substitutiv renal, deces de cauză renală sau cardio-vasculară) a fost înregistrat la 9.2% în grupul de tratament cu dapagliflozinum comparativ cu 14.5%, în grupul placebo (scăderea riscului cu 39%; HR, 0.61; 95%CI 0.51 la -0.72). În plus, dapagliflozinum a redus RACu cu aproximativ 30% și a ameliorat declinul anual al RFGe la -1.67 ± 0.11 comparativ cu -3.59 ± 0.11 ml/min/1.73m2 pe an).

O analiză a datelor „Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events (DECLARE)–TIMI 58 Trial” a evaluat efectul dapagliflozinum comparativ cu placebo asupra apariției și progresiei BCR la pacienți cu DZ (N= 17160, 1265 cu RFGe <60 ml/min per 1.73 m²) și afecțiuni cardio-vasculare constituite sau cu multipli factori de risc, utilizând parametrul pre-specificat secundar renal compus de evaluare: o scădere susținută de cel puțin 40% a RFGe la mai puțin de 60 ml/min per 1.73 m², inițierea tratamentului substitutiv renal (dializă timp de cel puțin 90 de zile sau transplant) sau deces de cauză renală. Riscul de a atinge parametrul renal compus a fost cu 47% mai mic [HR 0.53 (0.43-0.66); p<0.0001], iar riscul de inițiere a tratamentului substitutiv renal și de deces de cauză renală a fost mai mic cu 49% [HR 0.41 (95% CI 0.20-0·82); p=0.012]. Important, efectul favorabil asupra rinichiului al dapagliflozinum nu a depins de nivelul RACu sau de al eRFG la includerea în studiu, nici de prezența afecțiunilor cardio-vasculare constituite. Aceste rezultate susțin efectul dapagliflozinum de a preveni instalarea BCR la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, justificând prescrierea, indiferent de nivelul albuminuriei.

**I. Indicația terapeutică**

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

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

# Criterii de includere în tratament

Dapagliflozinum este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat tip 2, care primesc tratament nefroprotector standard (inhibitori ai SRAA - inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorului angiotensinei, în doza maximă tolerată) și care prezintă:

## RFGe între 25 și 75 ml/min/1.73m2 și/sau un raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 22.6 mg/mmol (sau ≥ 200 mg/g).

Pacienții cu boală cronică de rinichi, cu sau fără diabet zaharat de tip 2, care prezintă contraindicații sau intoleranță la inhibitori ai SRAA, dar care prezintă:

* ***RFGe între 25 și 75 ml/min/1.73m2 și/sau un raport albumină urinară/creatinină urinară ≥ 22.6 mg/mmol (sau ≥ 200 mg/g).***

## 2. Criterii de excludere

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

# III. Tratament

# Doze și mod de administrare

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

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

# Contraindicații

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

# Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

# Monitorizarea tratamentului. Criterii de evaluare a siguranței și eficacității terapeutice

Monitorizarea siguranței și eficienței tratamentului se realizează în fiecare caz, în funcție de parametri clinici și de laborator.

| **Evaluare** | **Obiective, criterii şi mijloace** | **Periodicitate, recomandări** |
| --- | --- | --- |
| **Siguranță** | Date demografice | Inițial |
| Examen clinic complet: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică. Dacă apare hipotensiune arterială (TA sistolică <100mmHg), se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum, până la identificarea și remedierea cauzei.  Pacienții vor fi instructați să consulte de urgență medicul:   * În situații cu risc de Injurie acută a rinichiului (hipovolemie/hipotensiune) sau de ceto-acidoză euglicemică (hipoglicemie): boli acute febrile, vărsături și diaree, intervenții chirurgicale, pregătire pentru explorări imagistice sau endoscopice digestive; * Când apar simptome sugestive pentru infecții urinare; * Când apar durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău (suspiciune de gangrenă Fournier); * Când apar semne nespecifice sugestive pentru ceto-acidoză euglicemică: greață, vărsături, ano­rexie, durere abdominală, senzație de sete intensă, dificultate în respirație, confuzie, stare ne­o­bișnuită de oboseală sau somnolență. Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie evaluați imediat pentru ceto-aci­doză euglicemică, indiferent de glicemie. | Inițial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcție de catego­ria de risc a BCR (**Figura 1**) |
| Funcție renală (uree, creatinină și acid uric în ser, rata filtrării glomerulare) | * La inițierea tratamentului și la 2-4 săptămâni, în funcție de categoria de risc a BCR, pentru evalua amplitudinea scăderii inițiale a RFGe. * Înainte și după un eveniment intercurent acut * La începerea unui tratament care poate avea un impact negativ asupra volemiei sau funcției renale (de exemplu, tratament diuretic). * Monitorizarea ulterioară este stabilită în funcție de gradul de risc al BCR (**Figura 1**) |
|  | Electroliți serici (Na+, K+) și echilibru acido-bazic (bicarbonat seric) | Inițial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcție de catego­ria de risc a BCR (**Figura 1**) |
|  | Metabolism glucidic, la pacienții cu diabet zaharat (glicemie bazală și postprandială, hemoglobină glicozilată) | Inițial și ulterior periodic, în funcție de pacient |
|  | Hemoglobină, hematocrit | * Inițial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcție de catego­ria de risc a BCR (**Figura 1**) * După un eveniment intercurent acut care poate reduce volemia (inclusiv introducerea sau modificarea dozelor de diuretic) |
| **Eficacitate** | Funcție renală (uree, creatinină și acid uric în ser, rata filtrării glomerulare) | Inițial, periodicitatea ulterioară este stabilită în funcție de catego­ria de risc a BCR (**Figura 1**) |
| RACu sau proteinurie/24 ore |
| Tensiune arterială (inclusiv în ortostatism) |
| Diureza |

# Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

# IV. Prescriptori

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

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

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 364 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 365 cod (A16AB25): DCI OLIPUDASE ALFA cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 365 cod (A16AB25): DCI OLIPUDASE ALFA**

**Introducere**

Boala Niemann-Pick este o boala genetica de metabolism in care deficitul unei enzime lizozomale-sfingomielinaza acida- determina acumularea patologica a lipidelor (in principal a sfingomielinei) la nivelul tuturor celulelor corpului dar preponderent la nivelul splinei, ficatului, plamanilor, maduvei osoase si creierului.

Boala Niemann-Pick are 4 forme:

1. Tip A; debutul este la vârsta de sugar (aprox. in jurul vârstei de 6 luni).

Pacienții prezintă: neurodegenerescență severă, hepatosplenomegalie si infecții respiratorii.

1. Tip A/B; debutul este în copilărie (in jurul vârstei de 5-7 ani).

Pacientii prezintă: afectare neurologică (neuropatie periferică, semne extrapiramidale, ataxie și deficiențe în procesul de învățare), pneumopatie interstițală decelabilă prin investigații imagistice (RX, RMN sau CT), probele funcționale respiratorii pun în evidență o disfuncție de tip restrictiv, hepatosplenomegalie, trombocitopenie, dislipidemia (valori scăzute ale HDL- Colesterolului), valori crescute ale transaminazelor (ASAT/TGO, ALAT/TGP).

1. Tip B; debutul poate fi atât în copilarie, cât și la vârsta adultă.

Pacienții prezintă aceleași semne și simptome ca și în cazul formei A/B, mai puțin afectarea de tip neurologic.

1. Tip C; debutul poate fi în copilărie sau adolescență.

Pacienții prezintă o deteriorare psihică și cognitivă progresivă pe parcursul a câțiva ani, similară din punct de vedere clinic procesului de degradare din boala Alzheimer. Mutațiile în acest caz sunt localizate la nivelul genelor NPC1 sau NPC2. Mutațiile acestor gene duc la o lipsă de proteine funcționale, care conduce la acumularea colesterolului și a altor lipide în celule.

Diagnosticul specific se stabileşte pe baza următoarelor criterii:

* + valoare scăzută a sfingomielinazei acide < 15 - 20% din valoarea prag (diagnostic enzimatic)
  + prezenţa unor mutaţii specifice bolii, în stare de homozigot la nivelul genei care codifică sinteza sfingomielinazei situată la nivelul cromozomului 11p.15.1-15.4. (diagnostic molecular/genetic).

Tratamentul specific bolii Niemann-Pick tip A/B și B este tratamentul de substituţie enzimatică (TSE), iar tratamentul specific bolii Niemann-Pick tip C este tratamentul de reducere a substratului (TRS).

Olipudază alfa este tratamentul specific de substituţie enzimatică (TSE) indicat în boala Niemann-Pick, formele A/B și B.

**I. Indicatia terapeutică**

Olipudaza alfa este indicată ca terapie de substituție enzimatică pentru tratamentul manifestărilor deficitului de sfingomielinază acidă (DSMA) localizate în afara Sistemului Nervos Central (SNC) la pacienții copii, adolescenți și adulți cu tip A/B sau tip B.

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

# Criterii de includere în tratament

# pacienţii sub 18 ani:

* Pacienți cu vârsta ≥1 an și <18 ani care au diagnostic cert molecular/genetic de boala Niemann-Pick tip A/B și B

# adulţi:

* + - Pacienți cu vârsta ≥18 ani
    - Diagnostic cert molecular/genetic de boală Niemann-Pick tip B
    - Pacientul trebuie să indeplineasca unul sau mai multe dintre următoarele criterii:
      1. Capacitatea de difuziune a monoxidului de carbon DLCo ≤40% din valoarea estimată
      2. Volumul splinei ≥15 MN (multiplu de normal) determinat de standardul local (de preferință utilizându-se RMN)
      3. Trombocite ≥30 și <65 × 103/μL
    1. **Criterii de excludere din tratament**
* Prezența Hepatitei B sau C
* Orice tip de malignitate cu pronostic rezervat
* Pacientă însărcinată
* Pacientă care alăptează
* Pacienți pediatrici boală Niemann-Pick tip A

**III. Tratament**

# Stabilirea schemei terapeutice cu Olipudază alfa a pacienților cu boală Niemann-Pick tip A/B si tip B:

Tratamentul cu Olipudază alfa trebuie inițiat si monitorizat de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în gestionarea DSMA sau a altor tulburări metabolice ereditare. Perfuzia cu Olipudază alfa trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății cu acces la asistență medicală adecvată pentru gestionarea potențialelor reacții adverse severe, cum sunt reacțiile de hipersensibilitate sistemice grave.

Doze

Metabolizarea rapidă de către alfa olipudază a sfingomielinei (SM) acumulate generează produși de descompunere cu efect pro-inflamator, care pot induce reacţii asociate perfuziei şi/sau creşteri tranzitorii ale enzimelor hepatice. O schemă de creștere a dozei poate minimiza majoritatea acestor reacții adverse.

Doza de Olipudază alfa se bazează pe greutatea corporală reală pentru pacientul cu un indice de masa

corporală (IMC) ≤ 30 sau o greutate corporală optimă pentru pacientul cu un IMC > 30.

*Adulţi*

*Faza de creștere a dozei*

Doza inițială recomandată este de 0,1 mg/kg\* (vezi și pct. „Doze omise” pentru îndrumări suplimentare) și ulterior doza trebuie crescută conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 1:

**Tabelul 1: Schema de creștere a dozei la adulți**

|  |  |
| --- | --- |
| Pacienți adulți (≥ 18 ani) | |
| Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0) | 0,1 mg/kg\* |
| A doua doză (Săptămâna 2) | 0,3 mg/kg\* |
| A treia doză (Săptămâna 4) | 0,3 mg/kg\* |
| A patra doză (Săptămâna 6) | 0,6 mg/kg\* |
| A cincea doză (Săptămâna 8) | 0,6 mg/kg\* |
| A șasea doză (Săptămâna 10) | 1 mg/kg\* |
| A șaptea doză (Săptămâna 12) | 2 mg/kg\* |
| A opta doză (Săptămâna 14) | 3 mg/kg\* (doza de întreținere recomandată) |

\*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30. Pentru pacienții cu IMC > 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

*Faza de întreținere*

Doza de întreținere recomandată este de 3 mg/kg\* o dată la 2 săptămâni.

\*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤30. Pentru pacienții cu IMC>30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

*Copii și adolescenți*

*Faza de creștere a dozei*

Doza inițială recomandată este de 0,03 mg/kg\*, iar doza trebuie crescută ulterior conform schemei de creștere a dozei prezentate în Tabelul 2:

**Tabelul 2: Schema de creștere a dozei la pacienții copii și adolescenți**

|  |  |
| --- | --- |
| Pacienți copii și adolescenți (0 până la 18 ani) | |
| Prima doză (Ziua 1/Săptămâna 0) | 0,03 mg/kg\* |
| A doua doză (Săptămâna 2) | 0,1 mg/kg\* |
| A treia doză (Săptămâna 4) | 0,3 mg/kg\* |
| A patra doză (Săptămâna 6) | 0,3 mg/kg\* |
| A cincea doză (Săptămâna 8) | 0,6 mg/kg\* |
| A șasea doză (Săptămâna 10) | 0,6 mg/kg\* |
| A șaptea doză (Săptămâna 12) | 1 mg/kg\* |
| A opta doză (Săptămâna 14) | 2 mg/kg\* |
| A noua doză (Săptămâna 16) | 3 mg/kg\* (doza de întreținere recomandată) |

\*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30. Pentru pacienții cu IMC> 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

*Faza de întreținere*

Doza de întreținere recomandată este de 3 mg/kg\* o dată la 2 săptămâni.

\*Greutatea corporală reală va fi utilizată pentru pacienții cu IMC ≤ 30. Pentru pacienții cu IMC> 30, se va utiliza o greutate corporală optimă, conform descrierii de mai jos.

*Pacienți cu IMC> 30*

La pacienţii adulţi, copii și adolescenți cu un indice de masă corporală (IMC) > 30, greutatea corporală utilizată pentru calcularea dozei de Olipudază alfa este estimată prin următoarea metodă (pentru fazele de creştere şi întreţinere a dozei).

Greutatea corporală (kg) care va fi utilizată pentru calcularea dozei = 30 × (înălţimea reală în m)

Exemplu:

Pentru un pacient cu: IMC de 38, greutate corporală de 110 kg, cu o înălțime de 1,7 m.

Doza care va fi administrată va fi calculată utilizând o greutate corporală de 30 × 1,72 = 86,7 kg.

*Doze omise*

O doză este considerată omisă atunci când nu este administrată în decurs de 3 zile de la data programată. Atunci când o doză este omisă, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Ulterior, administrările trebuie programate o dată la 2 săptămâni de la data ultimei administrări.

*In timpul fazei de creștere a dozei*

Dacă se omite 1 perfuzie trebuie administrată ultima doză tolerată, înainte de reluare creșterii dozei conform schemei utilizate la adulți (Tabelul 1) sau la copii și adolescenți (Tabelul 2).

Dacă sunt omise 2 perfuzii consecutive: trebuie administrată 1 doză cu un nivel mai mic decât ultima doză tolerată (utilizând o doză minimă de 0,3 mg/kg), înainte de a relua creșterea dozei, conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

La următoarea perfuzie programată după o doză omisă, dacă doza administrată este de 0,3 sau 0,6 mg/kg, doza respectivă trebuie administrată de două ori conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

*În timpul fazei de întreținere*

Dacă se omite 1 perfuzie de întreținere: trebuie administrată doza de întreținere și schema de tratament ajustată în consecință.

Dacă sunt omise 2 perfuzii de întreținere consecutive: trebuie administrată 1 doză sub doza de întreținere (adică 2 mg/kg). Apoi, pentru perfuziile ulterioare trebuie administrată doza de întreținere (3 mg/kg) o dată la 2 săptămâni.

Dacă sunt omise 3 sau mai multe perfuzii de întreținere consecutive: creșterea dozei trebuie reluată la 0,3 mg/kg conform Tabelului 1 sau Tabelului 2.

*Monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor*

Nivelurile transaminazelor (alanin aminotransferază [ALT] și aspartat aminotransferază [AST]) trebuie măsurate înainte de inițierea tratamentului și trebuie monitorizate în timpul oricăror faze de creștere a dozei. Dacă concentrațiile plasmatice ale transaminazelor pre-perfuzie sunt crescute peste valoarea iniţială şi > de 2 ori decât limita superioară a valorilor normale (LSN), doza de Olipudază alfa poate fi ajustată (doza anterioară poate fi repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi oprit temporar în conformitate cu gradul de creştere a transaminazelor. Dacă un pacient necesită o ajustare a dozei sau o întrerupere a tratamentului, reinițierea tratamentului trebuie să urmeze schema de creștere a dozei descrisă în Tabelul 1 și Tabelul 2 pentru pacienții adulți și respectiv copii și adolescenți și recomandările în cazul dozelor omise (vezi pct. privind dozele omise).

**Grupe speciale de pacienți**

*Pacienţi vârstnici*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

*Insuficiență hepatică*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

*Insuficiență renală*

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

*Mod de administrare*

Olipudaza alfa este doar pentru administrare intravenoasă. Perfuziile trebuie administrate în trepte, de preferință utilizând o pompă de perfuzie.

După reconstituire și diluare, soluția se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă. Viteza de perfuzare trebuie crescută treptat în timpul perfuziei numai în absența reacțiilor asociate perfuziei (în cazul reacțiilor asociate perfuziei). Viteza de perfuzare și durata perfuziei (+/- 5 minute) pentru fiecare etapă a perfuziei sunt detaliate în Tabelul 3 și Tabelul 4:

**Tabelul 3: Viteza de perfuzare şi durata perfuziei la pacienţii adulţi**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Doză mg/kg | Viteza de perfuzare  Durata perfuziei | | | | Durata aproximativă a perfuziei |
|  | Treapta 1 | Treapta 2 | Treapta 3 | Treapta 4 |  |
| 0,1 | 20 ml/h pentru 20 min. | 60 ml/h pentru 15 min. | Nu se aplică | Nu se aplică |  |
| 0,3 până la 3 | 3,33 ml/h pentru 20 min. | 10 ml/h pentru 20 min. | 20 ml/h pentru 20 min. | 33,33 ml/h pentru  160 min. | 1. min. |

**Tabelul 4: Viteza de perfuzare şi durata perfuziei la copii şi adolescenţi**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Doză mg/kg | Viteza de perfuzare  Durata perfuziei | | | | Durata aproximativă a perfuziei |
| Treapta 1 | Treapta 2 | Treapta 3 | Treapta 4 |
| 0,03 | 0,1 mg/kg/h pentru durata perfuziei | Nu se aplică | Nu se aplică | Nu se aplică | 18 min. |
| 0,1 | 0,1 mg/kg/h pentru 20 min. | 0,3 mg/kg/h în continuare | Nu se aplică | Nu se aplică | 35 min. |
| 0,3 | 0,1 mg/kg/h pentru 20 min. | 0,3 mg/kg/h pentru 20 min. | 0,6 mg/kg/h în continuare | Nu se aplică | 60 min. |
| 0,6 | 0,1 mg/kg/h pentru 20 min. | 0,3 mg/kg/h pentru 20 min. | 0,6 mg/kg/h pentru 20 min. | 1 mg/kg/h în continuare | 80 min. |
| 1 | 100 min. |
| 2 | 160 min. |
| 3 | 220 min. |

În timpul perfuziei trebuie monitorizate semnele și simptomele reacțiilor asociate perfuziei (RAP), cum sunt cefalee, urticarie, pirexie, greață și vărsături, și alte semne sau simptome de hipersensibilitate. În funcție de severitatea simptomelor, perfuzia poate fi încetinită, întreruptă sau oprită și se inițiază tratament medical adecvat, după cum este necesar.

În caz de reacții severe de hipersensibilitate şi/sau anafilactice, tratamentul cu Olipudaza alfa trebuie întrerupt imediat.

La finalul perfuziei (odată ce seringa sau punga de perfuzie este goală), linia de perfuzie trebuie spălată cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) utilizând aceeași viteză de perfuzare ca cea utilizată pentru ultima parte a perfuziei.

*Administrarea perfuziei la domiciliu în timpul fazei de întreținere*

Administrarea perfuziei la domiciliu, sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății, poate fi luată în considerare pentru pacienții cărora li se administrează doza de întreținere și care tolerează bine perfuziile. Decizia de a permite pacienților să treacă la administrarea perfuziei la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandarea medicului care prescrie medicamentul.

Atunci când se administrează Olipudaza alfa, trebuie să fie disponibilă asistenţă medicală adecvată, inclusiv personal instruit cu privire la măsurile de urgenţă. Dacă apar reacţii anafilactice sau alte reacţii acute, se va întrerupe imediat perfuzia, se va iniţia un tratament medical adecvat şi se va solicita consultul unui medic. Dacă apar reacții severe de hipersensibilitate, perfuziile ulterioare trebuie administrate numai într-o locație în care sunt disponibile măsuri de resuscitare. Dozele și vitezele de perfuzare trebuie să rămână constante pe durata administrării la domiciliu și nu trebuie modificate fără supravegherea medicului care a prescris medicamentul. În cazul în care au fost omise doze sau au fost amânate perfuziile, trebuie contactat medicul care a prescris tratamentul.

1. **Evaluări necesare pentru toți pacienții**

În timpul creșterii dozei, ALAT și ASAT trebuie determinate la aproximativ 24 până la 48 ore după fiecare perfuzie. Dacă o valoare este > 2 ori peste valoarea inițială și este mai mare comparativ cu intervalul normal, testul trebuie repetat înainte de următoarea perfuzie programată. În funcție de rezultatele testelor, doza poate fi ajustată (repetată sau redusă) sau tratamentul poate fi întrerupt pentru a permite monitorizarea transaminazelor, pe baza judecății clinice a medicului.

După ce un pacient este înrolat în program, următoarele evaluări sunt recomandate, dar nu sunt neapărat necesare. Toate evaluările sunt recomandate la momentul inițierii tratamentului.

Testarea funcției pulmonare și imagistică sunt recomandate la fiecare 3 luni în primul an și apoi la fiecare 6 luni in anii următori.

Alte evaluări sunt recomandate la fiecare 3 luni in primul an si apoi la fiecare 6 luni in anii următori

* Dimensiunea splinei în funcție de SOC local (RMN este preferat).
* Dimensiunea ficatului în funcție de SOC local (RMN este preferat).
* Imagistica pulmonară conform SOC local (tomografia computerizată de înaltă rezoluție este
* preferat).
* Funcția pulmonară (pacienți cu vârsta >5 ani):
  + Capacitatea de difuzie a plămânului pentru monoxid de carbon (DLCo),
  + capacitatea vitală forțată (CVF),
  + Volumul expirator forțat în prima pe secundă (VEF),
  + Capacitatea pulmonară totală (CPT).
* Ecocardiografie doppler.
* Hematologie:
* Hematocrit,
* Hemoglobină,
* Leucocite
* Trombocite
* Biochimie:
* Sodiu,
* Potasiu,
* Calcium,
* Magneziu,
* Proteine totale,
* Albumine,
* Glicemie,
* Creatinină
* Urea,
* Lactat dehidrogenaza,
* Creatinin fosfokinaza.
* Probe hepatice:
* ALAT,
* ASAT,
* Gamma-GT,
* Bilirubină totală si directă.
* Profil lipidic:
* Colesterol total,
* HDL Colesterol,
* LDL Colesterol,
* VLDL Colesterol,
* Trigliceride,
* Probe de coagulare:
* Timp de protrombină,
* Timp partial de trombolastină,
* INR,
* D-dimerii.
* Chitotriozidaza

1. **Criterii de intrerupere a tratamentului**

* Reacții de hipersensibilitate care pun viața în pericol (reacții anafilactice) la alfa olipudază sau la oricare dintre excipienți.
* Lipsa oricărui beneficiu clinic și/sau paraclinic după minim 1 an de tratament.

1. **Prescriptori**

Iniţierea, continuarea şi monitorizarea tratamentului se realizează de medicii din specialitățile: gastroenterologie, hematologie, neurologie, neurologie pediatrică, pediatrie și genetică umană.

Se recomanda ca inițierea și deciziile de întrerupere a tratamentului cu Olipudază alfa să fie luate în cadrul unei comisii multidisciplinare cu competențe în tratamentul deficienței de sfingomielinază acidă (ASMD).

*NOTĂ:* Monitorizarea copiilor şi adulţilor cu boală Niemann-Pick se face trimestrial/semestrial de către medicul curant al pacientului şi cel puţin o dată pe an în Centrul Regional de Genetică Medicală din Timișoara (Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Țurcanu“) pentru copii şi adulţi.”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 365 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 366 cod (J05AX28): DCI BULEVIRTIDUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 366 cod (J05AX28): DCI BULEVIRTIDUM**

**Introducere**

Bulevirtide (Hepcludex) este un lipopeptid mirystoylat alcătuit dintr-un lanț de 47 de aminoacizi din structura domeniului pre-S1 al AgHBS mare, care se leagă de receptorul celular specific de intrare a VHB în celula hepatică – peptidul co-transportor sodiu-taurocolat (natrium-taurocholate cotransporting polypeptide; NTCP), localizat la nivelul membranei bazolaterale a hepatocitelor – blocând intrarea în celulă a VHB și VHD. Administrarea continuă a Bulevirtide (Hepcludex) reduce progresiv proporția celulelor hepatice infectate și diseminarea infecției VHD VHB-mediată (nu și răspândirea infecției VHD independentă de VHB/NTCP, prin intermediul diviziunii celulare a hepatocitelor infectate).

**I. Indicația terapeutică**

Tratamentul infecției cronice cu virusul hepatitic delta (VHD) la pacienții adulți cu boală hepatică compensată care au ARN VHD plasmatic (seric) pozitiv

* 1. **Obiectivul terapiei**

Obiectivul terapiei cu Bulevirtide (Hepcludex) este încetinirea/oprirea progresiei bolii hepatice, prevenirea apariției cirozei, decompensării și complicațiilor hepatice, inclusiv prevenirea apariției hepatocarcinomului. Adițional, tratamentul cu Bulevirtide (Hepcludex) are ca scop reducerea mortalității de cauză hepatică, creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu co-infecție VHB-VHD.

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

1. **Criterii de eligibilitate (includere)**

Toți pacienții cu boală hepatică compensată VHB plus VHD (hepatită cronică, indiferent de gradul fibrozei și cirozpă hepatică compensată Child A și MELD<15 la momentul evaluării și în antecedente) cu replicare activă VHD (ARN VHD detectabil sau pozitiv) cu/fără replicare VHB sunt candidați pentru tratamentul antiviral specific cu Bulevirtide (Hepcludex).

**1. Criterii virusologice**:

* + anticorpi anti-VHD pozitivi de tip IgG sau totali detectați prin tehnici validate;
  + AgHBs pozitiv, de preferat cu titru
  + AgHBe pozitiv/negativ
  + ADN-VHB detectabil/nedetectabil
  + ARN-VHD pozitiv prin tehnici de tip real time (RT)-PCR standardizate, cu sensibilitate adecvată.

**2. Criterii biochimice:**

* TGP sau/și TGO peste valoarea maximă a normalului

1. **Evaluare pre-terapeutică**
   * 1. **Evaluarea infecției VHD:**

* anticorpi IgG sau totali anti-VHD; ARN VHD;
  + 1. **Evaluarea infecției VHB:**
* AgHBs, AgHBe/anti-HBe, ADN VHB
  + 1. **Evaluarea stadiului afecțiunii hepatice:**
* Hemograma completă, biochimie extinsă (care să cuprindă TGP, TGO, fosfataza alcalină, GGT, bilirubina, albumina), coagulograma
* Markeri tumorali (AFP, CA 19-9).
* Fibroscan sau FibroActiTest/Fibromax/ELF, Ecografie abdominală, CT/RMN (la nevoie: AFP>100ng/ml, ficat macronodular, cu noduli>2 cm), Endoscopie digestivă superioară (>20kPa, trombocite<100.000/mmc)
* Biopsie hepatică - în situația în care poate contribui la stadializare (în special atunci când investigațiile non-invazive și examenul clinic nu sunt concluzive) sau poate influența managementul pacientului.
  + 1. **Evaluarea co-morbidităților și medicației concomitente**
* Anti-VHC, anti-HIV, creatinina, Cl creatinină estimat
* În cazul unor comorbidităţi sau/și tratament cronic pentru afecțiuni extrahepatice se recomandă evaluări specifice afecțiunilor asociate (cardio-vasculară, respiratorie, metabolică, neurologică, psihiatrică etc.), iar în cazuri specifice este necesar avizul medicului specialist care îngrijeşte afecțiunea asociată coinfecției VHB-VHD; o atenție specială în acest sens necesită pacienții în vârstă de peste 70 de ani.
* Identificarea co-factorilor care pot influența negativ evoluția sub tratament și consilierea pacienților în vederea eliminării/controlului acestora (alcool, tutun, obezitate etc.)
* Explorarea/consilierea în vederea complianței și aderenței la tratament.

1. **Criterii de excludere/contraindicații**

* Pacienți cu vârsta mai mică de 18 ani, la care siguranța și eficacitatea bulevirtidei la nu au fost stabilite
* Pacienții cu ciroza decompensată (Child B și C)
* Pacienții cu contraindicații/alergie/reacții adverse cunoscute sau dezvoltate după inițierea tratamentului cu Bulevirtide (Hepcludex).
  1. **Tratament**

**Mod de administare (posologie)**

Doza optimă și durata terapiei cu Bulevirtide (Hepcludex) nu sunt stabilite cu precizie, iar recomandările actuale pot fi revizuite în acord cu rezultatele unor studii aflate încă în derulare.

Bulevirtide trebuie administrat în doză de 2 mg o dată pe zi (la fiecare 24 ore ± 4 ore) prin injecție subcutanată, ca monoterapie. În conformitate cu recomandările Ghidului European pentru Managementul Hepatitei Delta, administrarea concomitentă a unui analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției co-existente cu VHB este indicată pentru toți pacienții cu infecție cronică VHB și ADN VHB> 2000UI/L și pentru pacienții cu ciroză hepatică și ADN VHB pozitiv, indiferent de valoarea acestuia, pe perioadă nedeterminată sau la indicația medicului curant. Pacienții în tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici vor continua acest tratament în asociere cu terapia cu Bulevirtide, pe termen nedefinit.

\* Asocierea BULEVIRTIDE (HEPCLUDEX) cu PegInterferon este la latitudinea medicului prescriptor, ținând cont de prezența contraindicațiilor sau intoleranței la interferon. Terapia combinată cu Bulevirtide-(Peg)interferon la acști pacienți se administrează pe perioadă determinată (2 ani) cu evaluarea răspunsului terapeutic la 6 luni în cursul terapiei.

\* Beneficiul clinic se definește prin încetinirea progresiei fibrozei (la teste non-invazive – bazate pe elastografie sau biomarkeri), ameliorarea disfuncției hepatice (evaluată prin scoruri funcționale hepatice ca Child-Pugh, MELD) și prevenirea complicațiilor cirozei hepatice.

**Durata tratamentului**

Nu se cunoaște durata optimă a tratamentului cu Bulevirtide în monoterapie, indiferent de asocierea cu analogii nucleozidici/nucleotidici. Tratamentul trebuie continuat cât timp este asociat cu un beneficiu clinic, biochimic și virusologic

Tratamentul combinat Bulevirtide-Peginterferon, cu durată limitată, se referă la tratamentul pe o perioadă determinată în care se anticipează obținerea răspunsului terapeutic (restul situațiilor de întrerupere a tratamentului, fără obținerea răspunsului terapeutic, definesc pacientul non-responder).

În monoterapia cu Bulevirtide (Hepcludex), întreruperea tratamentului în acest context poate fi aplicată în 2 situații:

* seroconversia suținută a AgHBs (cu verificarea AgHBs de cel puțin două ori într-un interval de minumum 6 luni)
* pierderea răspunsului virusologic, biochimic sau a beneficiului clinic (apariția complicațiilor sau a decompensării) (conform V.2).

* 1. **Monitorizare terapeutică**

Pacientii vor fi inclusi de catre medicii prescriptori la inceputul terapiei intr-o baza de date electronica apartinand registrului de screening pentru hepatite cronice virale dezvoltat la Institutul National de Sanatate Publica. Monitorizarea terapiei va include si introducerea parametrilor de monitorizare in acest registru, precum si a reactiilor adverse raportate, managementul acestora, decizia de continuare sau intrerupere a terapiei. Desemenea reactiile dverse vor trebui raportate prin sistemul national de raportare .

**1. Monitorizarea în cursul tratamentului**

**Monitorizarea clinică, virusologică, biochimică, imagistică**

* + ARN VHD și ADN VHB trebuie determinate la fiecare 6 luni sau atunci când situația clinică o impune (deteriorare clinică, reactivarea transaminazelor)
  + Testele biochimice corelate cu activitatea bolii (transaminazele, GGT), hemograma și testele care reflectă disfuncția hepatică (INR, albumina, bilirubina etc.) trebuie repetate la 6 luni sau ori de câte ori este nevoie, în funcție de stadiul bolii hepatice
  + Determinarea elastografică a fibrozei hepatice este recomandată anual în cursul terapiei de menținere sau mai frecvent în funcție de stadiul afecțiunii
  + Ecografia abdominală trebuie efectuată sistematic la 6 luni interval, în funcție de severitatea bolii hepatice, ca instrument de supraveghere pentru apariția hepatocarcinomului, pentru urmărirea progresiei bolii, fluxului sanguin portal, apariției ascitei.
  + AgHBs cantitativ, anti-HBs și ADN VHB trebuie efectuate la fiecare 6 luni în cursul terapiei de menținere; se vor iniția analogii nucleozidici/nucleotidici în raport cu criteriile expuse la punctul IV.

Se recomandă ca evaluarea cantitativă a ARN-VHD pre terapeutic și în cursul monitorizărilor să fie efectuată la același laborator, pentru a minimaliza variabilitatea datorită tehnicilor diferite.

**Nota: Monitorizarea virusologică, biochimică și imagistică se realizează în centrele care au inițiat tratamentul; aceleași centre vor face și recomandarea de continuare/oprire a terapiei.**

**2. Evaluarea răspunsului terapeutic**

Răspunsul terapeutic la Bulevirtide în monoterapie sau prin administrare concomitentă cu un analog nucleozidic/nucleotidic pentru tratamentul infecției coexistente cu virusul hepatitic B (VHB) se poate evalua prin determinarea valorilor ARN-VHD care trebuie să întrunească următoarele criterii pentru a defini un raspuns terapeutic: ARN VHD nedetectabil sau reducerea cu 2log10 și (preferabil) aminotransferaze normale la 1 an de tratament.

**3. Monitorizarea și tratamentul reacțiilor adverse**

Bulevirtide (Hepcludex) este bine tolerat, fără efecte adverse semnificative care să impună oprirea terapiei.

Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite în cursul terapiei sunt:

* Fatigabilitate, greață, cefalee, vertij, leuco-trombopenie
* Reacții adverse la locul injecției s.c.
* Creșterea nivelului plasmatic al acizilor biliari fără disfuncție hepatică sau prurit, reversibilă la întreruperea tratamentului
* Decompensarea hepatică
* Reactivarea transaminazelor

**VI. Criterii de oprire a tratamentului**

1. **Lipsa răspunsului virusologic**
2. **Decompensarea apărută în cursul terapiei**

În terapia cu Bulevertide (Hepcludex), pacientul este considerat non-responder atunci când nu obține răspunsul terapeutic (virusologic). Lipsa răspunsului virusologic estecdefinită prin ARN-VHD peste 2log10 din valoarea pre-terapeutică, după 1 an de tratament.

În cazul pacientului non-responder (fără răspuns terapeutic) se recomandă întreruperea tratamentului cu Bulevertide (Hepcludex).

**Nota: Întreruperea tratamentului cu Bulevertide va fi decisă de către medicul curant care a inițiat tratamentul.**

Oprirea tratamentului cu bulevirtide poate duce la reactivarea infecției cu VHD și VHB și la exacerbarea hepatitei. În cazul opririi tratamentului trebuie monitorizată cu atenție funcția hepatică, inclusiv nivelurile transaminazelor, precum și încărcătura virală a ADN VHB și a ARN VHD.

Se recomandă oprirea tratamentului la valori ale transaminazelor >10 ori valoarea maximă a normalului și în oricare altă situație pe care medicul curant o consideră amenințătoare de viață.

**VII. Prescriptori**

Tratamentul se inițiază de către medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase din unitățile sanitare care au capacitatea tehnică de a efectua toate investigațiile menționate în evaluarea pre-terapeutică. Continuarea tratamentului poate fi efectuată, în baza scrisorii medicale, și de către medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase din ambulatoriu, din zona teritorială în care locuieşte bolnavul.

Tratamentul va fi prescris lunar, pentru o perioada de 30 de zile, o cutie de Bulevertidum asigurând tratamentul pentru 30 de zile.”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 366 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 367 cod (L01EA06): DCI ASCIMINIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 367 cod (L01EA06): DCI ASCIMINIBUM**

**I. Indicația terapeutică**

Leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+)

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

**1. Criterii de includere**

* Pacienți adulți cu leucemie mieloidă cronică, cu cromozom Philadelphia, în faza cronică (LMC-FC Ph+) tratați anterior cu doi sau mai mulți inhibitori de tirozin kinază.

**2. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

**III. Tratament**

**Doze**

Doza recomandată este de 40 mg de două ori pe zi, la intervale de aproximativ 12 ore.

Dacă se omite o doză cu mai puțin de 6 ore, aceasta trebuie administrată și doza următoare trebuie administrată conform programului.

Dacă o doză este omisă timp de peste 6 ore, aceasta trebuie omisă și doza următoare trebuie administrată conform programului.

Tratamentul cu asciminib trebuie continuat atâta timp cât există beneficiu clinic sau până la apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

**Modificările dozei din cauza reacțiilor adverse**

Doza inițială este de 40 mg de două ori pe zi, în timp ce doza redusă este de 20 mg de două ori pe zi. Doza poate fi modificată în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală conform Tabelului 1. Administrarea Asciminib trebuie întreruptă definitiv la pacienții care nu pot tolera o doză de 20 mg de două ori pe zi.

**Tabelul 1 - Programul de modificare a dozei de asciminib pentru gestionarea reacțiilor adverse**

|  |  |
| --- | --- |
| **Reactie adversă** | **Modificarea dozei** |
| **Trombocitopenie și/sau neutropenie** | |
| NAN<1,0 x 109/l și/sau numarul de  trombocite <50 x 109/l | Se întrerupe administrarea asciminib până când NAN≥1 x 109/l  și/sau numărul de trombocite≥50 x 109/l.  Dacă se rezolvă:   * În interval de 2 săptămâni: se reia la doza inițială. * După mai mult de 2 săptămâni: se reia la doză redusă.   Pentru trombocitopenie și/sau neutropenie severe recurente, se oprește administrarea asciminib până la NAN≥1 x 109/l și trombocite≥50 x 109/l, apoi se reia la doză redusă. |
| **Creșterea asimptomatică a amilazei și/sau lipazei** | |
| Creștere >2,0 x LNS | Se întrerupe administrarea asciminib până când <1,5 x LNS.   * Dacă se rezolvă: se reia la doză redusă. Dacă evenimentele reapar la doza redusă, se întrerupe definitiv. * Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv. Se efectuează teste de diagnosticare pentru a se exclude pancreatita. |
| **Reacții adverse de natură non-hematologică** | |
| Reacții adverse de gradul 3 sau peste1 | Se întrerupe administrarea asciminib până se revine la gradul 1 sau sub acest grad.   * Dacă se rezolvă: se reia la o doză redusă. * Dacă nu se rezolvă: se întrerupe definitiv. |
| NAN: număr absolut de neutrofile; PLT: trombocite; LNS: limita normală superioară  1 Pe baza Criteriilor terminologice comune pentru reacții adverse ale Institutului Național pentru Cancer (NCI CTCAE) v 4.03. | |

Mielosupresie

Trebuie efectuate hemoleucograme complete la intervale de două săptămâni în primele 3 luni de tratament și apoi lunar sau după cum este clinic indicat. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale mielosupresiei.

În funcție de severitatea trombocitopeniei și/sau neutropeniei, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie oprită definitiv conform Tabelului 1 .

Toxicitate pancreatică

Valorile lipazei si amilazei serice trebuie evaluate lunar pe durata tratamentului cu asciminib sau după cum este indicat clinic.

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale toxicității pancreatice.

Trebuie efectuată o monitorizare mai frecventă la pacienții cu pancreatită în antecedente.

Dacă creșterile valorilor lipazei si amilazei serice sunt însoțite de simptome abdominale, tratamentul trebuie întrerupt temporar și trebuie avute în vedere teste adecvate de diagnosticare pentru a exclude pancreatita.

În funcție de severitatea creșterilor valorilor lipazei si amilazei serice, administrarea trebuie întreruptă temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv conform Tabelului 1.

Prelungirea intervalului QT

Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme înainte de începerea tratamentului cu asciminib și

monitorizarea în timpul tratamentului după cum este clinic indicat. Trebuie corectate hipokaliemia și

hipomagneziemia înainte de administrarea asciminib și monitorizate în timpul tratamentului după cum este clinic indicat.

Trebuie procedat cu precauție la administrarea asciminib concomitent cu medicamente cu risc cunoscut de inducere a torsadei vârfurilor .

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială și alți factori de risc cardiovascular trebuie monitorizați și gestionati regulat, utilizând terapiile standard în timpul tratamentului cu asciminib.

Reactivarea hepatitei B

Pacienții trebuie testați pentru identificarea infecției HBV înainte de începerea tratamentului cu asciminib.

Purtătorii HBV care necesită tratament cu asciminib trebuie atent monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor infecției active HBV pe întreaga durată a tratamentului și timp de câteva luni după terminarea terapiei.

Lactoză

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de

malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**IV. Monitorizarea răspunsului**

* Definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se fac conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

**V. Criterii de întrerupere**

* + Intoleranță la tratament;
  + Eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

**VI. Prescriptori**

Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz, iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau, pe baza scrisorii medicale, de către medicii de familie desemnați.”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 367 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 368 cod (L01EH03): DCI TUCATINIBUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 368 cod (L01EH03): DCI TUCATINIBUM**

**I. Indicația terapeutică**

**Cancer mamar HER2 pozitiv**

Tucatinibum în asociere cu Trastuzumabum și Capecitabină pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar HER2 pozitiv, în stadiu local avansat nerezecabil sau metastatic, cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

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

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

**1. Criterii de includere:**

* vârstă peste 18 ani;
* status de performanță ECOG 0-2;
* probe biologice care să permită administrarea în condiţii de siguranţă;
* cancer mamar HER2 pozitiv [scor 3+ la IHC pentru HER2 sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)], în stadiu local avansat nerezecabil sau metastatic, cărora li s-au administrat cel puțin 2 scheme anterioare de tratament anti-HER2.

**2.** **Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

* Sarcină/alăptare;
* Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
* Metastaze cerebrale netratate anterior sau simptomatice (instabile din punct de vedere clinic - ***la aprecierea medicului curant***).

**III. Tratament**

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

***Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare***

Tucatinibul este metabolizat în principal prin intermediul CYP2C8. Tucatinibul este un inactivator pe bază de metabolizare al CYP3A și inhibă transportorii renali ai metforminei și creatininei. Tucatinibul este un substrat al gp-P.

*Inductori ai CYP3A/CYP2C8* – administrarea de tucatinib concomitent cu rifampicină (un inductor puternic al CYP3A și moderat al CYP2C8) a determinat o scădere a concentrațiilor plasmatice de tucatinib. Administrarea tucatinibului concomitent cu inductori puternici ai CYP3A sau moderați ai CYP2C8, cum sunt rifampicina, fenitoina, sunătoarea sau carbamazepina, trebuie evitată, întrucât poate duce la diminuarea activității tucatinibului.

*Inhibitori ai CYP2C8* – administrarea de tucatinib concomitent cu gemfibrozil (un inhibitor puternic al CYP2C8) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatice de tucatinib. Administrarea tucatinibului concomitent cu inhibitori puternici ai CYP2C8, cum este gemfibrozilul, trebuie evitată, întrucât poate duce la creșterea riscului de toxicitate a tucatinibului. Dacă administrarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP2C8 nu poate fi evitată, doza inițială de tucatinib trebuie redusă la 100 mg, administrată oral de două ori pe zi. După 3 timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare de la oprirea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8, trebuie reluată administrarea dozei de tucatinib utilizate anterior inițierii inhibitorului. Monitorizarea pentru toxicitate cauzată de Tucatinib trebuie intensificată în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP2C8.

*Inhibitori ai CYP3A* – administrarea tucatinib concomitent cu itraconazol (un inhibitor puternic al CYP3A) a determinat o creștere a concentrațiilor plasmatice de tucatinib

*Grupe speciale de pacienți*

*Vârstnici* – nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥65 ani. Utilizarea tucatinibului nu a fost investigată la pacienți cu vârsta peste 80 ani.

*Insuficiență renală* – nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată. Nu este recomandată administrarea la pacienți cu clearance al creatininei <30ml/min.

*Insuficiență hepatică* – nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh) se recomandă o doză inițială redusă de 200 mg administrată oral de două ori pe zi.

*Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă* trebuie verificată înainte de începerea administrării Tucatinib. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să evite să rămână gravide și să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după tratament. De asemenea, pacienților de sex masculin cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă contraceptivă eficace în timpul tratamentului și până la cel puțin o săptămână după tratament.

Tucatinib nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Trebuie să se țină cont de starea clinică a pacientului atunci când se evaluează capacitatea acestuia de a îndeplini sarcini care impun judecată, abilități motorii sau cognitive.

**Schema terapeutică:**

**Doza recomandată** este de 300 mg tucatinib (două comprimate de 150 mg) administrate de două ori pe zi continuu, în asociere cu trastuzumab și capecitabină. Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab și capecitabină. Componentele tratamentului pot fi administrate în orice ordine.

***Doză omisă***

În cazul omiterii unei doze, pacientul trebuie să ia doza următoare la momentul programat în mod obișnuit.

**Modificarea dozei**

Modificările recomandate ale dozelor de tucatinib la pacienții cu reacții adverse sunt prezentate în Tabelul 1. Consultați RCP aferente medicamentelor administrate concomitent, trastuzumab și capecitabină, pentru modificările dozelor pentru toxicitățile care se suspectează a fi cauzate de aceste tratamente.

**Tabelul 1: Recomandări de reducere a dozelor de tucatinib pentru reacții adverse**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nivelul dozei** | **Doza de Tucatinib** |
| Doza inițială recomandată | 300 mg de două ori pe zi |
| Prima reducere a dozei | 250 mg de două ori pe zi |
| A doua reducere a dozei | 200 mg de două ori pe zi |
| A treia reducere a dozei | 150 mg de două ori pe zi1 |

1Administrarea Tucatinib trebuie oprită definitiv la pacienții care nu pot tolera doza de 150 mg administrată oral de două ori pe zi.

Pentru recomandări de modificare a dozelor de tucatinib pentru reacții adverse consultați RCP-ul produsului.

**IV. Monitorizare:**

* Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului;
* Pacienții cu deficiență completă sau parțială de dihidro-pirimidin-dehidrogenază (DPD) au risc crescut de toxicități severe și fatale în cursul tratamentului cu Capecitabină – toți pacienții trebuie să aibă testare DPD;
* Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.

**V. Întreruperea tratamentului**

* la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente;
* sarcina/alăptare;
* reacții adverse severe;
* decizia medicului oncolog curant;
* decizia/decesul pacientului.

**VI. Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală. Se recomandă ca Tucatinib să fie prescris pentru o perioadă de 21 de zile sau multiplu acesteia (x2 sau x3), având în vedere condiționarea ambalajului care, atât pentru concentrația de 150 mg cât și pentru concentrația de 50 mg asigură tratamentul pentru 21 de zile.”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 368 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 369 cod (L01FA01): DCI RITUXIMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 369 cod (L01FA01): DCI RITUXIMABUM**

**Introducere**

**Pemfigusul vulgar** (PV) este o dermatoză buloasă autoimună severă caracterizată clinic prin prezența de bule flasce și eroziuni, localizate la nivelul mucoaselor și a tegumentului, histologic prin bule intraepidermale suprabazale, iar imunologic prin autoanticorpi orientați împotriva desmogleinelor 1 și 3. Este o afecţiune rară, incidenţa variind între 0,076 şi 1,62/100 000 locuitori/an, în funcţie de populaţia studiată. La majoritatea pacienților severitatea leziunilor se corelează cu nivelele de autoanticorpi anti-deemogleine 1 și 3. Evoluţia pemfigusului vulgar este imprevizibilă, fără tendinţă la vindecarea spontană a leziunilor. Înainte de utilizarea corticosteroizilor pacienţii decedau în 1-3 ani. Odată cu instituirea corticoterapiei şi a imunosupresoarelor, prognosticul s-a îmbunătăţit simţitor, dar pemfigusul rămâne o boală cu mortalitate semnificativă, de aproximativ 10% la pacienţii urmăriţi timp de 10 ani. Riscul de deces la pacienții cu pemfigus este de 3,3 ori mai mare față de populația generală. Cauzele majore de deces sunt suprainfecţia leziunilor, tulburările hidroelectrolitice şi imunosupresia indusă de terapie

**I. Indicația terapeutică**

Tratamentul pacienţilor cu pemfigus vulgar (PV) moderat până la sever

**Scoruri de severitate**

Scorul PDAI (Pemphigus Disease Area Index – anexa 1) evaluează extinderea și severitatea leziunilor de la nivelul mucoaselor și a pielii.

Formele de severitete ale PV în funcție de PDAI:

* forma ușoară PDAI ≤ 15
* forma moderată PDAI > 15
* forma severă PDAI > 45

Scorul DLQI (Dermatology Life Quality Index – anexa 2) evaluează impactul bolii asupra calității vieții. Un scor DLQI ≥ 10 indică o afecțiune severă.

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

**1. Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru rituximab:**

* pacientul suferă de pemfigus vulgar ( forma moderat-severă PDAI > 15)

**și**

* DLQI ≥ 10

**și**

* pacientul sa fie un candidat eligibil pentru terapia cu rituximab

**și**

* eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel putin unul din următoarele criterii:
* nu se obține controlul bolii (nu mai apar leziuni noi, iar cele existente încep să se epitelizeze) după cel puțin 3 săptămâni de la inițierea tratamentului cu
* corticoterapie sistemică – prednison 1-3 mg/kg/zi sau alte terapii cortizonice sistemice în doza echivalentă
* corticoterapie sistemică prednison 1-3 mg/kg/zi (sau alte terapii cortizonice sistemice în doza echivalentă) în asociere cu azatioprina 1-3 mg/kg/zi, sau ciclofosfamidă 1-2 mg/kg/zi sau micofenolat mofetil 2 g/zi

**sau**

* a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

**sau**

* pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

**sau**

* sunt cu o boală cu recădere rapidă

**2. Criterii de excludere din tratamentul cu rituximab pentru pacienții cu pemfigus vulgar**

* pacienți cu forme ușoare de boală și cu răspuns satisfăcător la tratamentul cu alte terapii sistemice
* insuficiență cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată, severă.
* infecții severe active
* pacienți cu status imun afectat sever
* hipersensibilitate la substanța activă sau la excipenți

**III. Diagnosticul pacientului cu pemfigus vulgar**

Diagnosticul pacientului cu PV se bazează pe anamneză, examen clinic, examen histologic, imunofluorescență directă și ELISA.

* anamneza și examenul clinic vor include data debutului bolii, simptome subiective de durere, prurit, disfagie, disurie, afectare genitală, ORL și oculară. Se vor evalua posibile comorbidități cardiovasculare, metabolice, oncologice, infecțioase și endocrinologice pentru posibili factori de risc ai tratamentului cu corticosteroizi sistemici, medicamente imunosupresoare și rituximab. Anamneza va decela posibile tratamente cu inhibitori de enzimă de conversie a angiotensinei, blocanți ai receptorilor de angiotensină, beta-blocanți, cefalosporine, fenilbutazonă, piritinol și tiopronină, implicate în pemfigusul indus de medicamente. Evaluarea severității leziunilor se va face prin PDAI, iar impactul asupra calității vieții prin DLQI.
* examen histopatologic din leziunea de pemfigus evidențiază acantoliza intraepidermică suprabazală.
* imunofluorescența directă se realizează din pielea perilezională indică depunerile de IgG și C3 pe suprafața keratinocitelor cu aspectul patognomonic de rețea.
* ELISA pune în evidență nivelele de autoanticorpi anti- desmogleină 3 (PV localizat pe mucoase) și anticorpi anti-desmogleină 3/antidesmogleină 1 (PV cutaneo-mucos). Trusele valabile sunt MBL sau Euroimmun.
* pentru inițierea și monitorizarea tratamentului cu rituximab sunt necesare următoarele investigații pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu PV tratat cu rituximab (anexa 3): hemoleucograma, VSH, proteina C reactivă, uree, creatinină, ionogramă (sodiu, potasiu), ASAT, ALAT, GGT, glicemie, antigen HBs, anticorpi anti-VHC, sumar și sediment urinar, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La iniţierea terapiei cu rituximab pacientul va prezenta adeverinţă de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidenţă. În cazul afecţiunilor cronice care reprezintă contraindicaţii relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toti pacientii cu PV în tratament cu rituximab. În functie de particularitatile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

**IV. Tratament**

**Tratamentul pacientului cu PV**

Strategia terapeutică la pacienţii cu PV trebuie să obțină controlul bolii, adică să oprească apariţia de leziuni noi şi să conducă la epitelizarea celor existente. Alte obiective importante sunt prevenirea recurențelor, limitarea efectelor secundare ale tratamentului și îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Tratamentul constă în corticoterapie sistemică singură sau în asociere cu medicamente imunosupresoare. Pentru cazurile refractare la terapia clasică se indică rituximab, imunoglobuline intravenoase sau imunoabsorbție.

**Corticoterapia sistemică** reprezintă medicația principală în tratamentul PV. Se administrează prednison în doză de 1-3 mg/kg/zi. Această doză este menţinută până se obține controlul bolii apoi prednisonul se scade progresiv cu 5-10 mg pe săptămână. Se poate utiliza și altă medicație cortizonică sistemică cu doza în echivalență. Schema este orientativă, fiind necesară particularizarea ei în funcție de severitatea bolii, bolile asociate și efectele secundare ale tratamentului.

**Azatioprina** se utilizează în doze de 1-3 mg/kg/zi. Se începe cu 50 mg/zi în prima săptămână, iar apoi se crește la doza indicată. Doza va fi adaptată în funcție de activitatea tiopurin metiltransferazei.

**Micofenolat mofetil** se administrează în doză de 2 g/zi divizată în două prize,. Pentru o toleranță gastrointestinală mai bună se preferă creșterea cu 500 mg pe săptămână până la doza de 2g/zi.

**Ciclofosfamida** se poate administra în bolus intravenos de 500 mg sau oral 1-2 mg/kg/zi. Este considerată cu un potențial toxic mai mare decât azatioprina și micofenolat mofetil.

Medicația imunosupresoare se asociază pentru a putea reduce mai rapid corticoterapia sistemică și evitarea efectelor adverse severe ale acesteia. Înainte de a începe tratamentul cu medicație imunosupresoare se va evalua pacientul pentru a evita o reactivare a unei boli infecțioase cronice de tip hepatită virală, tuberculoză sau infecție cu HIV.

Pentru cazurile refractare la terapia clasică se indică rituximab, imunoglobuline intravenoase sau imunoabsorbție.

**Tratamentul cu rituximab la pacienții cu PV moderat-sever**

**Rituximab-ul** este un anticorp monoclonal împotriva celulelor B care exprimă antigenul de suprafaţă CD20. Efectele terapeutice constau în depleția celulelor B CD20+ ca sursă de autoanticorpi și reducerea indirectă a limfocitelor T CD4+ ca celule cu rol în prezentarea antigenului. Ultimele ghiduri internaționale recomandă rituximab ca tratament de primă alegere la pacienții cu PV moderat-sever.

**Consimțământul pacientului**

Anterior inițierii tratamentului cu rituximab fiecare pacient trebuie să semnze o declarație de consimțământ informat (anexa 4) care atestă faptul că pacientul a luat la cunoștință toate informațiile cu privire la beneficiile și riscurile asociate terapiei cu acest medicament.

**Evaluare pre-tratament**

Pacientul trebuie evaluat înainte de de inițierea tratamentului cu rituximab (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | PDAI, DLQI |
| Starea generală | Greutate  Înălțime  IMC |
| Analize de laborator | Hemoleucograma completă  VSH  CRP  Uree  creatinină  ionogramă (Na, K)  ASAT  ALAT  GGT  FA  Glicemie  Antigen HBs,  Anticorpi anti-VHC  Ex sumar urină  Opțional:   * Nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 * IgG Cytomegalovirus (CMV) * IgG Herpes simplex virus (HSV) * IgG Parvovirus B19 * IgG Varicella zoster virus * IgG West Nile Virus |
| Infecția TBC | IDR la PPD/Quantiferon |
| Radiografie pulmonară |  |
| Alte analize de laborator semnificative | În funcție de particularitățile pacientului |

\*Medicul curant va decide efectuarea acestor investigații ținând cont de siptomele pacientului, istoricul bolii, antecedentele personale patologice și modificările decelate la examenul obiectiv.

**Evaluarea siguranței și eficacității terapeutice**

Pacientul trebuie evaluat din punct de vedere clinic și paraclinic pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică **la 3 luni** de la iniţierea terapiei cu rituximab prin următoarele investigaţii:

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | PDAI |
|  | DLQI |
| Starea generală | Semne și simptome  Greutate  Înălțime  IMC |
| Analize de laborator | Hemoleucograma completă  VSH  CRP  Uree,  creatinină  ionogramă (Na,K)  ASAT  ALAT  GGT  FA  Glicemie  Sumar și sediment urinar  Opțional - nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 |
| Alte analize de laborator semnificative | În funcție de particularitățile pacientului |

În continuare, evaluarea siguranței și eficienței terapeutice se va face **la** **6 luni**, cu excepția cazurilor la care apar recăderi sau efecte adverse.

**Prima evaluarea pentru atingerea țintei terapeutice**

Pacientul trebuie evaluat pentru atingerea țintei terapeutice și stabilirea siguranței terapeutice 3 luni de la inițierea terapiei cu rituximab.

Ținta terapeutică se definește prin:

* Reducerea cu 50% a scorului PDAI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a obține remisiunea completă a leziunilor

și

* Reducerea cu minim 5 puncte a scorului DLQI faţă de momentul iniţial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absoluta de cel mult 2.

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | Scorurile PDAI și DLQI |
| Stare generală | Semne și simptome  Greutate  Înălțime  IMC |
| Analize de laborator | Hemoleucograma  VSH  CRP  Uree  creatinină  ionogramă (Na,K)  ASAT  ALAT  GGT  FA  Glicemie  Ex. sumar urină  Opțional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3 |
| Alte analize de laborator semnificative | În funcție de particularitățile pacientului |

**Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței tratamentului**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parametrii | Descriere | Interval de monitorizare |
| Severitatea bolii | Scoruri PDAI și DLQI | 6 luni |
| Stare generală | Semne și simptome  Greutate  Înălțime  IMC | 6 luni |
| Analize de laborator | Hemoleucograma  VSH  CRP  Uree  Creatinină  Ionogramă (Na, K)  ASAT  ALAT  GGT  FA  Glicemie  Ex. sumar urină  Opțional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3 | 6 luni |
| Alte analize de laborator semnificative | În funcție de particularitățile pacientului |  |

**Modul de administrare al tratamentului cu rituximab**

**Premedicaţia**

Aceasta trebuie administrată cu o oră înaintea perfuziei de Rituximab și conține:

* antipiretic - Paracetamol 1 g oral
* antihistaminice de generația a doua
* Prednison 100 mg oral sau altă medicație cortizonică sistemică în doza echivalentă

**Doza**

Se administrează inițial în două doze de 1 g la interval de 2 săptămâni, iar în continuare o doză de 0,5-1g la 6, 12 și 18 luni în funcție de evaluarea clinică și nivelul anticorpilor anti-desmogleină 3 și anti-desmogleină 1. După 18 luni se pot continua administrări de rituximab la intervale de 6 luni dacă reapar leziuni de pemphigus, iar nivelele de autoanticorpi anti-desmogleină 1 și 3 se mențin înalte.

**Mod de administrare**

Se dizolvă rituximab-ul 1000 mg în 1000 ml soluție NaCl 0,9%

La prima perfuzie se începe cu 50 ml/h, apoi 100 ml/h, 150 ml/h, 200 ml/h, 250 ml/h, 300 ml/h, 350 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 6 ore.

La următoarea perfuzie se va administra aceiași premedicație, iar apoi se va începe cu 100 ml/h, apoi 200 ml/h, 300 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 3 ore și 15 minute.

Perfuzia trebuie oprită imediat în cazul dezvoltării reacțiilor severe precum bronhospasm, dispnee severă și hipoxie.

**Evaluarea tratamentului - calendarul evaluărilor**

* + 1. Evaluarea pre-tratament
    2. Evaluarea siguranţei terapeutice şi a eficacităţii clinice
    3. Opțional determinarea nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine la 3 luni de la prima infuzie, apoi regulat la interval de 6 luni
    4. Evaluarea răspunsului la tratament se va face regulat, inițial la 2-4 săptămâni până la obținerea controlului bolii, în cazul pacienților tratați cu rituximab și corticoterapie sistemică
    5. Odată cu obținerea controlului bolii monitorizarea răspunsului clinic și a siguranţei terapeutice se realizează la fiecare 4-8 săptămâni până la sistarea terapiei asistemice cu cortizon
    6. Odată ce tratamentul sistemic cu cortizon a fost oprit urmărirea pacienților va fi efectuată la un interval de 3-6 luni, pană la obținerea controlului complet al bolii

**Evaluarea pre-tratament**

Anterior inițierii tratamentului cu rituximab pacientul trebuie evaluat prin următoarele investigații:

|  |  |
| --- | --- |
| **Severitatea bolii** | PDAI, DLQI |
| **Starea generală** | Semne și simptome  Greutate  Înălțime  IMC |
| **Analize de laborator** | Hemoleucograma  VSH  CRP  Uree, creatinină, ionogramă  ASAT, ALAT, GGT, FA  Glicemie  Antigen HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-VHC  Serologie HIV  Sumar și sediment urinar  Opțional:   * Nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 * IgG Cytomegalovirus (CMV) * IgG Herpes simplex virus (HSV) * IgG Parvovirus B19 * IgG Varicella zoster virus * IgG West Nile Virus |
| **Infecția TBC** | Radiografie pulmonară, Quantiferon |
| **Alte analize de laborator semnificative** | În funcție de particularitățile pacientului |

\*Medicul curant va decide efectuarea acestor investigații ținând cont de simptomele pacientului, istoricul bolii, antecedentele personale patologice și modificările decelate la examenul obiectiv.

In evaluarea paciențior cu pemfigus vulgar, anterior inițierii tratamentului cu rituximab trebuie să fie documentate următoarele aspecte:

* anamneza cu istoricul bolii și precizarea detaliată a simptomelor acesteia
* specificarea antecedentelor personale patologice: hematologice, oncologice, cardiovasculare, infecțioase, etc
* antecedentele personale fiziologice: sarcină, alăptare, contracepție
* medicația administrată de fond
* identificarea medicamentelor care pot să contribuie la declanșarea bolii (inihibitorii enzimei de conversie, penicilamină, blocanții ai receptorilor angiotensinei, beta-blocante, cefalosporine, fenilbutazona, rifampicină, piritinol, tiopronina)
* calendarul vaccinărilor, necesitatea administrării unor vaccinuri vii care trebuie administrate anterior inițierii tratamentului.
* examen obiectiv

Dacă pacientul prezintă afecțiuni neoplazice este necesar avizul oncologic anterior inițierii tratamentului cu rituximab. La fel și în cazul unor afecțiuni hematologice este necesar avizul medicului de specialitate anterior inițierii terapiei cu rituximab.

**Evaluarea siguranței și eficacității terapeutice**

Pacientul trebuie evaluat din punct de vedere clinic și paraclinic pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică **la 3 luni** de la iniţierea terapiei cu rituximab prin următoarele investigaţii:

|  |  |
| --- | --- |
| **Severitatea bolii** | Scoruri clinice PDAI, DLQI |
| **Starea generală** | Semne și simptome  Greutate  Înălțime  IMC |
| **Analize de laborator** | Hemoleucograma  VSH  CRP  Uree, creatinină, ionogramă  ASAT, ALAT, GGT, FA  Glicemie  Sumar și sediment urinar  Opțional - nivelul seric al anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 |
| **Alte analize de laborator semnificative** | În funcție de particularitățile pacientului |

**Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice**

Pacientul trebuie evaluat pentru atingerea țintei terapeutice și stabilirea siguranței terapeutice **la 3 luni** de la inițierea terapiei cu rituximab.

|  |  |
| --- | --- |
| **Severitatea bolii** | Scorurile PDAI și DLQI |
| **Stare generală** | Semne și simptome  Greutate  Înălțime  IMC |
| **Analize de laborator** | Hemoleucograma  VSH  CRP  Uree, creatinină, ionogramă  ASAT, ALAT, GGT, FA  Glicemie  Sumar și sediment urinar  Opțional anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3 |
| **Alte analize de laborator semnificative** | În funcție de particularitățile pacientului |

**Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței tratamentului**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Parametrii** | **Descriere** | **Interval de monitorizare** |
| **Severitatea bolii** | Scoruri PDAI și DLQI | 6 luni |
| **Stare generală** | Semne și simptome  Greutate  Înălțime  IMC | 6 luni |
| **Analize de laborator** | Hemoleucograma  VSH  CRP  Uree, creatinină, ionogramă  ASAT, ALAT, GGT, FA  Glicemie  Sumar și sediment urinar  Opțional - anticorpii (IgG) anti-desmogleină 1 și anti-desmogleină 3 | 6 luni |
| **Alte analize de laborator semnificative** | În funcție de particularitățile pacientului |  |

**Reacții adverse ale terapiei cu rituximab**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Efect advers** | **Foarte frecvent** | **Frecvent** |
| **Infecţii şi infestări** | Infecţie la nivelul tractului respirator superior | Infecţie cu virus herpetic  Herpes zoster  Herpes bucal  Conjunctivită  Rinofaringită  Candidoză bucală  Infecţie la nivelul tractului urinar |
| **Neoplasme benigne, maligne** |  | Papilom cutanat |
| **Tulburări psihice** | Tulburare depresivă persistentă | Depresie majoră  Iritabilitate |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | Cefalee | Ameţeală |
| **Tulburări cardiace** |  | Tahicardie |
| **Tulburări gastro-intestinale** |  | Durere la nivelul abdomenului superior |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | Alopecie | Prurit  Urticarie  Erupții cutanate/rash |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** |  | Fatigabilitate  Astenie  Pirexie |
| **Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate** | Reacţii legate de perfuzie\* |  |

\*Reacţii legate de perfuzie: cefalee, frisoane, tensiune arterială crescută, greaţă, astenie, durere, dispnee, eritem, hiperhidroză, hiperemie facială/bufeuri, hipotensiune arterială/tensiune arterială scăzută şi exantem tranzitoriu/erupţie pruriginoasă.

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP)

Dat fiind faptul că au fost raportate cazuri foarte rare de LMP cu evoluție letală ca urmare a utilizării rituximabului, pacienţii trebuie să fie monitorizaţi la intervale regulate pentru identificarea oricărui simptom neurologic nou sau agravat sau semne sugestive pentru LMP. În cazul în care se suspectează LMP, doza ulterioară de rituximab nu trebuie administrată până când LMP este exclusă.

Orice pacient cu semne și simptome neurologice și psihiatrice trebuie să efectueze cât mai repede un consult de specialitate și să prezinte avizul medicului specialist.

Reacţii legate de perfuzie

Tratamentul cu rituximab este asociat cu reacţii legate de perfuzie (IRR), asociate cu eliberarea de citokine şi/sau alţi mediatori chimici.

Cele mai frecvente simptome sunt cefalea, pruritul, iritaţia faringiană, eritemul facial, exantemul, urticaria, hipertensiunea arterială şi febra. Incidența IRR este mai frecventă la administrarea primei perfuzii cu rituximab, frecvența acestora scăzând odată cu următoarele administrări. În cazul acestor IRR, scăderea vitezei de perfuzare sau întreruperea perfuziei cu rituximab poate să ducă la ameliorarea simptomatologiei. De asemenea, în anumite cazuri, poate să fie necesară administrarea antihistaminicelor, antipireticelor, a oxigenului, a soluțiilor saline, a bronhodilatatoarelor și glucocorticoizilor.

Tulburări cardiace

Se impune monitorizarea atentă a pacienților cu boli cardiace dat fiind faptul că au fost observate episoade de angină pectorală, aritmii, insuficiență cardiacă și infarct miocardic la pacienții tratați cu rituximab și avizul medicului specialist.

Infecţii

Celulele B, ținta terapiei cu rituximab, joacă un rol important în menţinerea unui răspuns imun normal, astfel, pacienţii tratați cu acest medicament prezintă un risc crescut de infecţii. Pe durata tratamentului cu rituximab pacienții pot să dezvolte infecţii grave, cu risc letal. Rituximab nu trebuie administrat pacienților cu infecţii active severe, precum tuberculoză, infecţii oportuniste şi sepsis, sau la pacienţii sever imunocompromişi. O atenție deosebită este necesară în cazul pacienților cu antecedente de infecţii cronice, recurente sau cu patologii care ii predispun la infecții severe.

Infecţii cu hepatita B

În cazul unor pacienți tratați cu rituximab au fost raportate cazuri de reactivare a hepatitei B, inclusiv cu evoluție letală.

Înainte de iniţierea tratamentului cu rituximab, toți pacienții trebuie investigați prin determinarea antigenlui de suprafață al virusului hepatitei B (AgHBs).

Pacienţii care prezintă hepatitei B activă nu trebuie trataţi cu rituximab.

În cazul pacienților cu serologie pozitivă pentru virusul hepatitei B se impune evaluarea acestora și avizul medicului specialist.

Neutropenie cu debut întârziat

Determinarea valorii neutrofilelor sanguine se impune înaintea fiecărei infuzii cu rituximab, și regulat până la 6 luni de la întreruperea tratamentului, și ulterior în cazul apariției semnelor și/sau simptomelor de infecție.

Afecţiuni cutanate

Au fost raportate afecţiuni cutanate severe, cum sunt necroliza epidermică toxică) şi sindromul Stevens-Johnson, unele cu evoluţie letală. Aceste evenimente impun întreruperea permanentă a tratamentului cu rituximab.

Imunizare

Medicul trebuie să evalueze statusul vaccinal al pacienților candidați pentru terapia cu rituximab, și să se asigure că aceștia sunt imunizați conform ghidurilor in vigoare.

**Vaccinarea trebuie încheiată cu cel puţin 4 săptămâni înainte de prima administrare de rituximab**.

**Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii pe durata terapiei cu rituximab.**

Pacienţilor trataţi cu rituximab li se pot administra vaccinuri inactive, însă rata de răspuns la acestea poate să fie scăzută.

Vaccinarea cu vaccinuri inactive a pacienților aflați sub tratament cu rituximab trebuie încheiată cu cel puțin 4 săptămâni înainte de următoarea administrare a acestuia.

Malignitate

Datele actuale nu sugerează existența unui risc crescut de dezvoltare a neoplaziilor în contextul administrării de rituximab. Cu toate acestea nu poate sa fie exclus cu certitudine riscul de dezvoltare al tumorilor solide.

**V. Prescriptori**

Tratamentul se inițiaza si se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligatia de a introduce pacientul in Registrul Național de Pemfigus vulgar.

**Anexa1**

**Scor PDAI (Pemphigus Disease Area Index)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Cutanat** | Activitate |  | Afectare |
| Localizare anatomică | Eroziuni/bule sau eritem nou apărut |  | Hiperpigmentare post-inflamatorie sau eritem postlezional |
|  | **0** absent  **1** 1-3 leziuni, cel mult una >2 cm, nici una > 6 cm  **2** 2-3 leziuni, cel puțin două >2 cm, nici una >6 cm  **3**  >3 leziuni, nici una >6 cm  **5** >3 leziuni, și/sau cel puțin una >6 cm  **10** >3 leziuni, și/sau cel puțin una >16 cm sau întreaga zonă | Nr. leziuni dacă ≤ 3 | 0 absent  1 prezent |
| Urechi |  |  |  |
| Nas |  |  |  |
| Restul feței |  |  |  |
| Gât |  |  |  |
| Torace anterior |  |  |  |
| Abdomen |  |  |  |
| Torace posterior, fese |  |  |  |
| Brațe și antebrațe |  |  |  |
| Mâini |  |  |  |
| Coapse și gambe |  |  |  |
| Picioare |  |  |  |
| Zona genitală |  |  |  |
| Total cutanat | /120 |  | /12 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Scalp** | Activitate |  | Afectare |
| Localizare anatomică | Eroziuni/bule sau eritem nou apărut | Nr. leziuni dacă ≤3 | Hiperpigmentare post-inflamatorie sau eritem postlezional |
|  | **0** absent  **1** un cadran  **2** două cadrane  **3**  trei cadrane  **4** tot scalpul  **10** cel puțin o leziune >6cm |  | **0**  absent  **1** prezent |
| Total scalp | /10 |  | /1 |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Mucoase** | Activitate |  | Afectare |
| Localizare anatomică | Eroziuni/bule |  |  |
|  | **0**  absent  **1** o leziune  **2** 2-3 leziuni  **5** >3 leziuni sau 2 leziuni >2 cm  **10** întreaga suprafață | Nr. leziuni dacă ≤ 3 |  |
| Ochi |  |  |  |
| Nas |  |  |  |
| Mucoasa bucală |  |  |  |
| Palatul dur |  |  |  |
| Palatul moale |  |  |  |
| Mucoasa gingivală superioară |  |  |  |
| Mucoasa gingivală inferioară |  |  |  |
| Limba |  |  |  |
| Planșeul bucal |  |  |  |
| Mucoasa labială |  |  |  |
| Faringele posterior |  |  |  |
| Anogenital |  |  |  |
| Total mucoase | /120 |  |  |

Total scor de activitate: ...........................

Total afectare: .........................................

**Anexa 2**

**Chestionar pentru determinarea scorului DLQI (Index Dermatologic de Calitate a Vieții)**

**Nume și prenume: Diagnostic:**

**Spital: Data:**

**Scor: \_\_\_\_\_\_\_\_**

\*Scopul acestui chestionar este de a cuantifica impactul problemei dv.dermatologice **pe durata ultimei săptămâni**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau sensibilitate la nivelul pielii? | Foarte mult ▢  Mult ▢  Puțin ▢  Deloc ▢ |
| 2. În ultima săptămână, cât ați fost de jenat(ă) sau conștient(ă) de boala dv. de piele? | Foarte mult ▢  Mult ▢  Puțin ▢  Deloc ▢ |
| 3. În ultima săptămână, cât de mult a afectat boala dv. de piele mersul la cumpărături sau îngrijirea casei sau a grădinii? | Foarte mult ▢  Mult ▢  Puțin ▢  Deloc ▢ Nerelevant ▢ |
| 4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat boala dv. de piele hainele cu care v-ați îmbrăcat? | Foarte mult ▢  Mult ▢  Puțin ▢  Deloc ▢ Nerelevant ▢ |
| 5. În ultima săptămână, cât de mult a afectat boala dv. de piele activitățile sociale sau de relaxare? | Foarte mult ▢  Mult ▢  Puțin ▢  Deloc ▢ Nerelevant ▢ |
| 6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat boala dv. de piele să practicați un sport? | Foarte mult ▢  Mult ▢  Puțin ▢  Deloc ▢ Nerelevant ▢ |
| 7. În ultima săptămână, boala dv. de piele v-a împiedicat la serviciu sau la studii?  Dacă „Nu”, în ultima săptămână, cât de mult a fost boala dv. de piele o problemă la serviciu sau la studii? | Da ▢  Nu ▢ Nerelevant ▢  Mult ▢  Puțin ▢  Deloc ▢ |
| 8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat boala dv. de piele dificultăți cu partenerul(a) sau cu oricare dintre prietenii apropiați sau rudele dv.? | Foarte mult ▢  Mult ▢  Puțin ▢  Deloc ▢ Nerelevant ▢ |
| 9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat dificultăți sexuale boala dv. de piele ? | Foarte mult ▢  Mult ▢  Puțin ▢  Deloc ▢ Nerelevant ▢ |
| 10. În ultima săptămână, cât de multe probleme v-a creat tratamentul pentru boala dv. de piele, de exemplu prin murdărirea locuinței sau luându-vă prea mult timp? | Foarte mult ▢  Mult ▢  Puțin ▢  Deloc ▢ Nerelevant ▢ |

**Anexa 3**

**FIȘA DE EVALUARE ȘI MONITORIZARE A PACIENTULUI CU PEMFIGUS VULGAR FORMĂ MODERAT-SEVERĂ AFLAT ÎN TRATAMENT CU RITUXIMAB**

**Date generale**

Nume ………………….................…………. Prenume ………...................……………………….

Data nașterii \_ \_ /\_ \_ / \_ \_ \_ \_ Vârstă \_ \_ Sex F/ M

CNP \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_ \_

Adresa………………………………………………………………….....................................………

Număr de telefon ……………………............................…

Adresă de e-mail ………………………………………….

Medic de familie…………………………………………..

**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 fiecărei rubrici, iar dacă răspunsul este DA, furnizaţi detalii)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Afecțiune** | **DA/NU** | **Diagnostic lună/an** | **Evoluție/Tratament actual** |
| **Infecţii acute** |  |  |  |
| **Infecţii recidivante/persistente** |  |  |  |
| **TBC** (tratament actual, tratament anterior, ultima evaluare pneumologică) |  |  |  |
| **HTA** (grad, tratament, controlul bolii, ultimul control cardiologic) |  |  |  |
| **Boala ischemică coronariană** (grad, ultimul control cardiologic) |  |  |  |
| **Insuficiență cardiacă congestivă** (NYHA, ultimul control cardiologic) |  |  |  |
| **AVC** (ultimul control neurologic) |  |  |  |
| **Boli demielinizante** (ultimul control neurologic) |  |  |  |
| **Epilepsie** (ultimul control neurologic) |  |  |  |
| **Alte afecțiuni neurologice** (ultimul control neurologic) |  |  |  |
| **Boli hematologice** (ultimul control hematologic) |  |  |  |
| **Boli alergice** |  |  |  |
| **Neoplazii** (ultimul control oncologic) |  |  |  |
| **Boli renale** (ultimul control nefrologic) |  |  |  |
| **Boli hepatice** (ultimul control gastroenterologic) |  |  |  |
| **Diabet zaharat** (tip I sau II, ultimul control diabetologic) |  |  |  |
| **Afecțiuni musculoscheletale** |  |  |  |
| **Intervenții chirurgicale** |  |  |  |
| **Alte afecțiuni cutanate** |  |  |  |
| **Alte boli semnificative și ultimul control efectuat la medicul specialist** |  |  |  |

**II. DIAGNOSTIC ŞI ISTORIC PEMFIGUS VULGAR**

Diagnostic cert de pemfigus vulgar: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_ \_ \_

Data debutului: anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_ \_ \_

La iniţierea tratamentului se va anexa şi buletinul de analiză histopatologic, serologic și de IFD, în original sau copie, cu parafa și semnătura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog.

Raportul medical cu vaccinările pacientului trebuie de asemenea anexată formularului de inițiere a terapiei cu rituximab.

**III. TERAPII SISTEMICE URMATE ANTERIOR INIȚIERII RITUXIMABULUI**

Se completează în momentul vizitei pre-tratament

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doza** | **Data inițierii** | **Data opririi** | **Observații\*** |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

\*motivul opririi, eficiența/ineficiența terapeutică, efecte adverse

**IV. TERAPII SISTEMICE ACTUALE**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doza** | **Data inițierii terapiei** | **Observații\*** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

\*Evoluție favorabilă/lent favorabilă/staționară/nefavorabilă, efecte adverse

**V. TERAPII TOPICE UTILIZATE IN PREZENT**

|  |  |
| --- | --- |
| **Preparat topic** | **Posologie** |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**VI. EVALUARE CLINICĂ**

Data \_ \_/ \_ \_/ \_ \_ \_ \_

Înalțime \_ \_ \_ cm

Greutate \_ \_ \_ kg

IMC \_ \_ \_ kg/m2

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Scor | Inițiere | Precedent | Actual |
| PDAI |  |  |  |
| DLQI |  |  |  |

**VII. EVALUARE PARACLINICĂ**

Se anexează buletinul de analize, conform etapei de evaluare, cu valabilitate maximă 3 luni în original sau copie. Acestea trebuie sa conțină semnătura și parafa medicului curant.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Analiză | Data | Rezultat | Valori de referință |
| Hemoleucograma |  |  |  |
| Nr. Hematii |  |  |  |
| Nr. Leucocite |  |  |  |
| Nr. Trombociți |  |  |  |
| Hemoglobină mg/dL |  |  |  |
| Hematocrit % |  |  |  |
| VEM |  |  |  |
| HEM |  |  |  |
| CHEM |  |  |  |
| Nr. Limfocite |  |  |  |
| Nr. Neutrofile |  |  |  |
| Nr. Eozinofile |  |  |  |
| Nr. Bazofile |  |  |  |
| Nr. Monocite |  |  |  |
| VSH |  |  |  |
| ASAT |  |  |  |
| ALAT |  |  |  |
| GGT |  |  |  |
| FA |  |  |  |
| Uree |  |  |  |
| Creatinina |  |  |  |
| Ionograma  Na  K |  |  |  |
| Antigen HBs |  |  |  |
| Anticorpi anti-HCV |  |  |  |
| Ex. sumar urină |  |  |  |
| Quantiferon/IDR la PPD |  |  |  |
| Radiografie pumonară |  |  |  |
| Opțional serologie anticorpi anti-desmogleine 3 și 1 |  |  |  |
| Alte analize de laborator semnificative |  |  |  |

**VIII. INIȚIERE**

Rituximabum DC.........................................

Doza .........................

**Vizita inițială - Ciclul I**

**DOZA I**

**Premedicația**

1. Antihistaminic p.o. DA/ NU
2. Antipiretic p.o. DA/NU
3. Corticoterapia p.o. DA/NU
4. Alte preparate administrate, **după caz**, vor fi prezentate în tabelul următor
5. TA=\_\_\_\_\_\_\_(mmHg)
6. Puls=\_\_\_\_\_\_\_
7. SaO2=\_\_\_\_\_

**Modul de administrare al tratamentului cu rituximab**

**Premedicaţia** trebuie administrată cu o oră înaintea perfuziei de Rituximab:

* antipiretic - Paracetamol 1 g oral
* antihistaminic oral de generația a doua
* Prednison 100 mg oral

**Doza**

Se administrează inițial în două doze de 1 g la interval de 2 săptămâni, iar în continuare o doză de 0,5-1g la 6, 12 și 18 luni în funcție de evaluarea clinică și paraclinică. După 18 luni se pot continua administrări de rituximab la intervale de 6 luni dacă reapar leziuni de pemfigus.

**Mod de administrare**

Se dizolvă rituximab-ul 1000 mg în 1000 ml soluție NaCl 0,9%

La prima perfuzie se începe cu 50 ml/h, apoi 100 ml/h, 150 ml/h, 200 ml/h, 250 ml/h, 300 ml/h, 350 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 6 ore.

La următoarea perfuzie se va administra aceiași premedicație, iar apoi se va începe cu 100 ml/h, apoi 200 ml/h, 300 ml/h, max 400 ml/h. Se va verifica puls, tensiune arterială și temperatura înainte de fiecare creștere și se va nota în foaia de observație. Durata perfuziei va fi de 3 ore și 15 minute.

Perfuzia trebuie oprită imediat în cazul dezvoltării reacțiilor severe precum bronhospasmul, dispneea severă și hipoxie

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Preparat | Doză | Motivul administrării |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**Reacții adeverse**

În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

|  |  |
| --- | --- |
| Reacție adversă legată de perfuzie | Descriere |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**DOZA II**

**Premedicația**

1. Antihistaminic p.o. DA/ NU
2. Antipiretic p.o. DA/NU
3. Corticoterapie p.o. DA/NU
4. Alte preparate administrate, după caz, vor fi prezentate în tabelul următor
5. TA=\_\_\_\_\_\_\_(mmHg)
6. Puls=\_\_\_\_\_\_\_
7. SaO2=\_\_\_\_\_

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Preparat | Doză | Motivul administrării |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**Reacții adverse**

În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

|  |  |
| --- | --- |
| Reacție adversă legată de perfuzie | Descriere |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**IX. CONTINUAREA TERAPIEI CU RITUXIMAB**

Interval de administrare rituximab ..................................

Doza .............................

**Premedicația**

1. Antihistaminic p.o. DA/ NU
2. Antipiretic p.o. DA/NU
3. Corticoterapie p.o. DA/NU
4. Alte preparate administrate, după caz, vor fi prezentate în tabelul următor
5. TA=\_\_\_\_\_\_\_(mmHg)
6. FC=\_\_\_\_\_\_\_
7. SaO2=\_\_\_\_\_

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Preparat | Doză | Motivul administrării |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**Reacții adeverse**

În tabelul următor vor fi menționate reacțiile legate de perfuzie

|  |  |
| --- | --- |
| Reacție adversă legată de perfuzie | Descriere |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**X. OPRIREA TRATAMENTULUI CU RITUXIMAB**

Vă rugăm să precizaţi motivul (ineficienţă, reacţii adverse):

………………………………………………………………………………………………............… …………………………………………………………………………………………………............

Data opririi terapiei:\_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_

**XI. REACŢII ADVERSE (RA) LEGATE DE TERAPIA CU RITUXIMAB**:

-orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relaţia de cauzalitate faţă de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puţin diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariţiei/rezolvării, tratamentul aplicat:

………………………………………………………………………………………………............… …………………………………………………………………………………………………............

**XII. COMPLIANŢA LA TRATAMENT:**

Bună DA/ NU

**XIII. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

………………………………………………………………………………………………............… …………………………………………………………………………………………………............

**Anexa 4**

**FIŞĂ DE INFORMARE ŞI CONSIMŢĂMÂNT PENTRU ADMINISTRAREA DE RITUXIMAB**

Subsemnatul/Subsemnata................................................................., CNP...................................., telefon ………………….., m-am prezentat din proprie voință, liber de orice constrângere și am solicitat stabilirea diagnosticului și a terapiei adecvate. Privind terapia cu rituximab am fost informat cu privire la:

**Indicații:**

Tratamentul pemfigusului vulgar moderat - sever.

**Doze si mod de administrare:**

Premedicație profilactică cu antihistaminic, antipiretic și prednison trebuie administrate întotdeauna înaintea fiecărei perfuzii cu rituximab.

**Doza recomandată la inițierea tratamentului**:

1000 mg sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată la interval de două săptămâni de o a doua doză de 1000 mg în perfuzie, administrate intravenos, în asociere cu glucocorticoizi în doze reduse progresiv.

**Tratament de întreținere:**

În funcție de răspunsul clinic și rezultatele analizelor de laborator, la 6, 12 și 18 luni şi ulterior, dacă este necesar, se va administra o doză de întreţinere de 500 mg – 1000 mg rituximab intravenos, perfuzie.

**Tratamentul recurenţelor:**

* pacienţilor li se poate administra o doză de 500- 1000 mg intravenos.
* trebuie să ia în considerare, de asemenea, reluarea tratamentului cu glucocorticoizi sau creşterea dozei de glucocorticoid, pe baza unei evaluări clinice.

Perfuziile ulterioare nu trebuie administrate la interval mai scurt de 16 săptămâni după perfuzia anterioară.

**Efecte adverse:**

Reacţiile adverse apărute la pacienţii cu pemfigus vulgar trataţi cu rituximab sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabel 1. Reacții adverse legate de tratamentul cu rituximab pentru pemfigus vulgar

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Efect advers** | **Foarte frecvent** | **Frecvent** |
| **Infecţii şi infestări** | Infecţie la nivelul tractului respirator superior | Infecţie cu virus herpetic  Herpes zoster  Herpes bucal  Conjunctivită  Rinofaringită  Candidoză bucală  Infecţie la nivelul tractului urinar |
| **Neoplasme benigne, maligne** |  | Papilom cutanat |
| **Tulburări psihice** | Tulburare depresivă persistentă | Depresie majoră  Iritabilitate |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | Cefalee | Ameţeală |
| **Tulburări cardiace** |  | Tahicardie |
| **Tulburări gastro-intestinale** |  | Durere la nivelul abdomenului superior |
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | Alopecie | Prurit  Urticarie  Erupții cutanate/rash |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** |  | Fatigabilitate  Astenie  Pirexie |
| **Leziuni, intoxicaţii şi complicaţii legate de procedurile utilizate** | Reacţii legate de perfuzie\* |  |

\*Reacţii legate de perfuzie: cefalee, frisoane, tensiune arterială crescută, greaţă, astenie, durere, dispnee, eritem, hiperhidroză, hiperemie facială/bufeuri, hipotensiune arterială/tensiune arterială scăzută şi erupţie cutanată tranzitorie/erupţie pruritică.

**Contraindicații:**

* hipersesnsibilitatea la substanța activă sau la proteinele murine, sau la oricare dintre excipienți
* infecții severe active
* status imun sever afectat
* insuficiență cardiacă severă sau boală cardiacă necontrolată, severă

**Interacțiuni medicamentoase:**

În cazul pacienților care prezintă anticorpi umani anti-șoarece sau anti-medicament, dacă s-au observat reacții alergice sau de hipersensibilitate la administrarea altor anticorpi monoclonali pentru diagnostic și tratament.

**Anterior de inițierea tratamentului sunt necesare:**

* consult cardiologic în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă
* hemoleucograma
* uree, creatinină, ionograma, sumar și sediment urinar
* VSH, CRP
* Glicemie
* ASAT/ALAT, GGT, FA
* vaccinare la zi conform calendarului de vaccinare în vigoare inclusiv vaccinare anti-Covid19
* Rdiografie pulmonară
* Quantiferon
* Serologie hepatite virale (Ag HBs, anticorpi Anti-VHC)
* Opțional determinarea anticorpilor anti-desmogleine 1 și 3 sau alte analize considerate oportune

**Monitorizarea tratamentului:**

* Hemoleucograma completă cu tablou leucocitar
* Uree, creatinina, ionograma, sumar și sediment urinar
* VSH, proteina C reactivă
* ASAT, ALAT, GGT, fosfataza alcalină, bilirubina totală și directă
* Antigen HBs, anticorpi anti-VHC
* Radiografie pulmonară
* Quantiferon
* Opțional monitorizarea nivelului seric al anticorpilor anti-desmogleine la 3 luni de la inițierea tratamentului cu rituximab, și ulterior, regulat, la 6 luni sau alte analize considerate oportune

**Declar pe propria răspundere următoarele:**

1. O să respect cu strictețe indicațiile medicului cu privire la tratamentul cu rituximab.
2. Voi informa medicul curant cu privire la toate afecțiunile cronice/acute de care sufăr.
3. O să anunț medicul curant cu privire la orice simpton neurologic apărut pe durata terapiei cu rituximab (de exemplu: stări confuzionale, amețeli, pierderea echilibrului, dificultăți la mers, stări de slabiciune la nivelul unei jumătăți a corpului, tulburări de vedere precum pierderea vederii sau vedere încețoșată).
4. O să efectuez regulat investigațiile paraclinice necesare pentru monitorizarea tratamentului.
5. Am luat la cunoștință faptul că anterior și pe durata tratamentului cu rituximab este interzisă administrare de vaccinuri vii.
6. Voi informa medicul curant cu privire la tratamentele medicamentoase pe care urmez, incluziv suplimente nutritive, vitamine si preparate pe baza de plate.

**Rubrică dedicată pacienților de sex feminin la vârstă fertilă.**

**Sarcina și alăptarea:**

**Rituximab-ul străbate bariera fetoplacentară.** Utilizarea rituximabului este contraindicată femeilor însărcinate și celor care ar putea rămâne însărcinate în timpul sau până la 12 luni de la întreruperea tratamentului.

Nu se cunoaște cu exactitate dacă rituximabul se excretă în laptele matern. Pe durata **tratamentului cu rituximab și pentru o perioadă de 6 luni de la încheierea acestuia este contraindicată alăptarea.**

**Declar pe propria răspundere următoarele:**

1. Am să informez medicul curant cu privire la existența unei sarcini în momentul luării deciziei de inițiere a tratamentului cu rituximab sau la dorința obținerii unei sarcini în viitorul apropiat
2. Mi-a fost adus la cunoștință faptul ca rituximab-ul străbate bariera feto-placentară și că atât pe durata tratamentului cu rituximab cât și 12 luni după încheierea acestuia nu trebuie să rămân însărcinată.
3. Nu o să alăptez pe durata tratamentului cu rituximab și încă 6 luni după terminarea acestuia.
4. Voi folosi metode contraceptive eficiente, fără întrerupere, pe durata tratamentului cu rituximab și pentru încă 12 luni de la terminarea acestuia, fără întrerupere.
5. Voi anunța imediat medicul curant cu privire la următoarele:
   1. Apariția unei sarcini pe durata tratamentului cu rituximab sau în primele 12 luni de la întreruperea acestuia.
   2. Absența menstruației.
   3. Încetarea administrării contraceptivelor orale.
   4. Existența contactului sexual neprotejat.
6. După întreruperea tratamentului cu rituximab voi efectua teste de sarcină regulat timp de 12 luni.

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:

NUME ...................................................... PRENUME ........................................................

Semnătura:

Reprezentant legal (unde este cazul):

NUME ...................................................... PRENUME ........................................................

Semnătura:

Data: \_ \_ / \_ \_ / \_ \_ \_ \_”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 369 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 370 cod (L01FX17): DCI SACITUZUMAB GOVITECAN cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 370 cod (L01FX17): DCI SACITUZUMAB GOVITECAN**

**I. Indicația terapeutică**

**Cancer mamar triplu negativ**

Sacituzumab govitecan administrat în monoterapie este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, triplu negativ (mTNBC), care au utilizat anterior două sau mai multe terapii sistemice, incluzând cel puțin una pentru boală în stadiu avansat.

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

1. **Criterii de includere:**

* vârstă peste 18 ani;
* ECOG 0-2;
* Pacienți cu cancer mamar nerezecabil, local avansat sau metastatic, triplu negativ, care au utilizat anterior cel puțin o linie de terapie sistemica pentru boală în stadiu avansat;
* Status triplu negativ: HER2 negativ (IHC 0, IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-) si receptori hormonali negativi;
* Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă;

*Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu sacituzumab govitecan pacienții cu aceasta indicație terapeutica care au primit anterior sacituzumab govitecan, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.*

**2. Criterii de excludere/întrerupere definitivă/temporară (la latitudinea medicului curant):**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţi;
* Alte afecțiuni – cardiace, infecțioase, etc. – care, în opinia medicului curant, contraindică utilizarea medicamentului;
* Sarcină sau alăptare.

**III. Tratament**

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

**Dozaj și administrare:**

* Doza recomandată este de 10 mg/kg greutate corporală, administrată ca perfuzie intravenoasă o dată pe săptămână, ziua 1 și ziua 8 a ciclurilor de tratament de 21 de zile;
* Înainte de administrarea fiecărei doze, se recomandă tratament de prevenire a reacțiilor asociate perfuziei si de prevenire a stărilor de greață și vărsături induse de chimioterapie;
* Dizolvarea se face cu ser fiziologic, iar administrarea se face în 3 ore (pentru primul ciclu), în 1-2 ore pentru ciclurile ulterioare; punga de perfuzie trebuie acoperită (ferită de lumină) în timpul administrării, până la finalizarea tratamentului.

*Modificarea dozei pentru reacții asociate perfuziei*

Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată perfuziei. Administrarea de sacituzumab govitecan trebuie oprită permanent în cazul în care apar reacții asociate perfuziei care pun viața în pericol.

*Modificarea dozei pentru reacții adverse*

Pentru modificările dozei pentru abordarea reacțiilor adverse în cazul administrării de sacituzumab govitecan consultați RCP-ul produsului. Doza de sacituzumab govitecan nu trebuie crescută din nou după reducerea unei doze ca urmare a reacțiilor adverse apărute.

*Grupe speciale de pacienți*

*Vârstnici –* nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani. Datele despre utilizarea de sacituzumab govitecan la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani sunt limitate.

*Insuficiență hepatică –* nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubinemie ≤ 1,5 limita superioară a valorilor normale [LSVN] și valorile serice ale aspartat-aminotransferazei [AST]/alanin aminotransferazei [ALT] < 3 LSVN). Siguranța sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă nu a fost stabilită. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu bilirubinemie > 1,5 LSVN sau la pacienții fără metastaze hepatice cu valori serice ale AST sau ALT > 3 LSVN sau la pacienții cu metastaze hepatice cu valori serice ale AST sau ALT > 5 LSVN. Utilizarea sacituzumab govitecan trebuie evitată la acești pacienți.

*Insuficiență renală –* nu este necesară nicio ajustare a dozei inițiale atunci când se administrează sacituzumab govitecan la pacienții cu insuficiență renală ușoară. Sacituzumab govitecan nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală moderată, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [ClCr] ≤ 15 ml/min).

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

*Trasabilitate* – pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție in foaia de observatie clinică.

*Neutropenie –* Sacituzumab govitecan poate cauza neutropenie severă sau care poate pune viața pericol. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul în care numărul absolut de neutrofile este mai mic de 1.500/mm3 în ziua 1 a oricărui ciclu sau dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1.000/mm3 în ziua 8 a oricărui ciclu. Prin urmare, se recomandă monitorizarea hemoleucogramei cu formulă leucocitară a pacientului, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenței febrei neutropenice. Tratamentul cu factorul de stimulare a coloniilor de granulocite și modificarea dozei pot fi necesare din cauza neutropeniei severe.

*Diaree* – Sacituzumab govitecan poate provoca diaree severă. Sacituzumab govitecan nu trebuie administrat în cazul prezenței diareii de gradul 3-4 în momentul tratamentului programat, iar tratamentul trebuie continuat doar după revenirea la ≤ gradul 1. La debutul diareii și în cazul în care nu este detectată nicio cauză de natură infecțioasă, trebuie inițiat tratamentul cu loperamidă. Pot fi luate și măsuri de sprijin suplimentare (de exemplu, terapia cu lichide și electroliți), conform indicațiilor clinice. La pacienții care prezintă un răspuns colinergic excesiv la tratamentul cu sacituzumab govitecan (de exemplu crampe abdominale, diaree, salivare etc.), pentru tratamentele ulterioare cu sacituzumab govitecan se poate administra o terapie corespunzătoare (de exemplu atropină).

*Hipersensibilitate* – Sacituzumab govitecan poate cauza hipersensibilitate severă sau care poate pune viața pericol. La pacienții tratați cu sacituzumab govitecan se recomandă tratament înainte de perfuzie, inclusiv cu antipiretice, blocante ale H1 și H2 sau corticosteroizi (de exemplu 50 mg de hidrocortizon sau echivalent, prin administrare orală sau intravenoasă). Pacienții trebuie ținuți sub observație strictă pentru reacții care pot să apară în timpul fiecărei perfuzii și timp de cel puțin 30 de minute după fiecare perfuzie cu sacituzumab govitecan. Rata de perfuzare cu sacituzumab govitecan trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată cu perfuzia. În cazul unei reacții anterioare la sacituzumab govitecan, premedicațiile pentru ciclurile ulterioare includ dexametazonă 20 mg PO administrată cu 12 ore și 6 ore înainte de tratament. Pacienții vor primi dexametazonă 8 mg sau 12 mg PO cu 30 până la 60 de minute înainte de tratament, ca parte a protocolului antiemetic. Administrarea de sacituzumab govitecan trebuie oprită definitiv în cazul în care apar reacții asociate cu perfuzia care pun viața în pericol.

*Greață și vărsături* – Sacituzumab govitecan este emetogen. Se recomandă tratamentul preventiv antiemetic cu două sau trei medicamente (de exemplu dexametazonă în asociere cu un antagonist de receptor 5-hidroxitriptamină 3 [5-HT3] sau cu un antagonist al receptorului neurokinină-1 [NK-1], precum și alte medicamente, pentru prevenirea grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie (CINV). Tuturor pacienților trebuie să li se pună la dispoziție medicamente pentru administrare la domiciliu, cu instrucțiuni clare pentru prevenirea și tratarea grețurilor și a vărsăturilor.

*Utilizarea la pacienții cu activitate UGT1A1 redusă SN-38* (subunitatea moleculară mică a sacituzumab govitecan) este metabolizată prin uridin difosfat glucuronozil transferază (UGT1A1). Variantele genetice ale genei UGT1A1, precum alelele UGT1A1\*28, determină o activitate enzimatică UGT1A1 redusă. Persoanele care sunt homozigote pentru alelele UGT1A1\*28 prezintă un risc potențial crescut pentru neutropenie, neutropenie febrilă și anemie și pot prezenta un risc crescut pentru alte reacții adverse în urma inițierii tratamentului cu sacituzumab govitecan. Pacienții cu activitate UGT1A1 redusă cunoscută trebuie monitorizați strict pentru reacții adverse. Când nu se cunoaște acest status, nu este necesară testarea funcției UGT1A1, deoarece abordarea reacțiilor adverse, inclusiv modificările dozei recomandate, va fi identică pentru toți pacienții.

*Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei –* femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 6 luni după administrarea ultimei doze. Pacienții de sex masculin cu partenere de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu sacituzumab govitecan și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze.

*Gravidele și femeile aflate la vârsta fertilă* trebuie informate despre eventualele riscuri pentru făt. La femeile aflate la vârsta fertilă, statusul de sarcină trebuie verificat înainte de inițierea tratamentului cu sacituzumab govitecan.

*Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje* – Sacituzumab govitecan are influență redusă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu, amețeală, oboseală.

**Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Se presupune că inhibitorii sau inductorii de UGT1A1 vor crește sau, respectiv, vor scădea expunerea la SN-38.

* *Inhibitori ai UGT1A1* – Administrarea concomitentă de sacituzumab govitecan cu inhibitori ai UGT1A1 poate crește incidența reacțiilor adverse, din cauza unei posibile creșteri a expunerii sistemice la SN-38. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenție la pacienții tratați cu inhibitori ai UGT1A1 (de exemplu propofol, ketoconazol, inhibitori ai tirozin kinazei EGFR).
* *Inductori ai UGT1A1* – Expunerea la SN-38 poate fi redusă substanțial la pacienții tratați concomitent cu inductori ai enzimei UGT1A1. Sacituzumab govitecan trebuie utilizat cu atenție la pacienții tratați cu inductori ai UGT1A1 (de exemplu carbamazepină, fenitoină, rifampicină, ritonavir, tipranavir).

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

* Evaluare imagistica periodică – medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient, dar nu mai rar de 6 luni;
* Evaluări de laborator – hemoleucogramă, biochimie la inițierea tratamentului – 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. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului**

* la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente;
* sarcina/alăptare;
* decizia/decesul pacientului.

**VI. Prescriptori:** medicii din specialitatea oncologie medicală.”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 370 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 371 cod (L04AB04-HS): DCI ADALIMUMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 371 cod (L04AB04): DCI ADALIMUMABUM**

**Introducere**

**Hidradenita Supurativă** (**H.S.)** este o afectiune inflamatorie cronica, recurentă, invalidantă care poate debuta cel mai frecvent după pubertate. Se apreciaza prevalenta ca fiind aproximativ 1% cu o prevalență mai mare la femei decât la bărbați conform literaturii de specialitate. H.S. este o boală multifactoriala din care mentionam mecanisme genetice (predispozitia ereditara), factori imunologici dar și tulburări hormonale sau asocieri cu sindrom metabolic. In prezent se discuta despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afectiuni.

**1. Indicația terapeutică**

Tratamentul Hidradenitei Supurative active, moderate până la severă la pacienții adulți și adolescenți de la vârsta de 12 ani care nu au răspuns corespunzător la tratamentul sistemic convențional

**Scoruri si Clasificare**

Clasificarea H.S. este încă un subiect de dezbatere deoarece sunt dezvoltate mai multe scoruri de severitate. Amintim stadializarea Hurley, Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR), Hidradenitis Suppurativa Severity Index (HSSI), modified Hidradenitis Suppurativa Score (mHS), International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4) etc. Cu toate acestea, cel puțin pentru clasificarea inițială într-un grad de severitate, cea mai utilizată este clasificarea Hurley cu cele trei stadii de severitate. Se recomandă, în vederea evaluării succesului sau eșecului terapeutic menționarea valorilor inițiale și a scorurilor HiSCR și IHS4.

Clasificarea Hurley:

* Stadiul I - noduli inflamatori, abcese unice sau multiple, fără traiecte sinuoase (fistulizare) și fără cicatrice

Stadiul II - abcese recurente cu traiecte sinuoase unice

sau multiple i cicatriceș cu leziuni distan ate

* abcese recurente cu traiecte sinuoase unice
* sau multiple i cicatriceș cu leziuni distan ate
* Stadiul II - abcese recurente cu traiecte sinuoase unice sau multiple (fistule) și cicatrice
* Stadiul III - afectare difuză sau aproape difuză, cu cicatrici extinse, numeroase fistule și abcese interconectate

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.

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

**1. Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții adulți** (**peste 18 ani**):

* pacientul suferă de hidradenita supurativă forma moderat-severa (Hurley II) de peste 6 luni

**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 3 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 3 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care mentionam:
* antibioterapie sistemică
* retinoizi aromatici sistemici

**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 sau necesită intervenții chirurgicale repetate

**2.** **Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții adolescenți cu vârste cuprinse între 12-17 ani:**

* pacientul suferă de hidradenita supurativă forma moderat-severa (Hurley II) de peste 3 luni

**și**

* cDLQI > 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 cDLQI 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:
* antibioterapie sistemică
* retinoizi aromatici sistemici

**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 sau necesită intervenții chirurgicale repetate

**3. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici**

Toți pacienții trebuie sa aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

**Contraindicatii absolute** (se vor exclude) :

* + pacienţi cu infecţii severe active precum: stare septică, abcese (fără legătură cu H.S.), tuberculoză activă, infecţii oportuniste;
  + pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepţia acelor terapii pentru care aceasta contraindicatie nu se regaseste in rezumatul caracteristicilor produsului);
  + antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
  + administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (exceptie pentru situatii de urgenta unde se solicita avizul explicit al medicului infectionist)
  + hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepţie: pentru pacienţii aflaţi în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecţionist/gastroenterolog);
  + orice contraindicaţii absolute recunoscute agenţilor biologici.

**Contraindicaţii relative**:

* + infecţie HIV sau SIDA
  + sarcina şi alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
  + afecţiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);
  + boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului);
  + se recomandă iniţierea terapiei cu agenţi biologici după consult de specialitate gastroenterologie şi/sau de boli infecţioase la pacienţii care asociază afecţiuni hepato-biliare (inclusiv infecţie cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
  + orice contraindicaţii relative recunoscute agenţilor biologici.

**III.** **Diagnosticul pacientului cu H.S.**

* diagnosticul pacientului suferind de H.S. se realizează pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale si personale si a examenului clinic cu stadializare prin clasificarea Hurley
* calita vietii pacientului suferind de H.S. se evalueaza pe baza scorului DLQI
* pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu H.S. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliti (Na+, K+), ASAT, ALAT, GGT, AgHBs, Ac anti HVC, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijirea carora este în evidența. În cazul afecțiunilor care reprezinta contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toti pacientii cu H.S. în tratament cu agent biologic. În functie de particularitatile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

**IV.** **Tratamentul pacientului cu H.S.**

H.S. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate pana in prezent in H.S. isi propun sa obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor,apariția de noi leziuni sau trecerea lor dintr-o fază inițială într-o fază avansată (inclusiv drenaj) si să reducă simptomatologia subiectiva. Fiind o boală cronică, cu numeroase perioade de acutizare, tratamentul se poate efectua o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și leziunile pot evolua uneori către formele severe chiar cu modificări ireversibile. Din aceste motive, medicația în H.S. trebuie sa fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o optiune de tratament foarte puțin utilizată ca monoterapie (poate în formele usoare) dar mai ales ca terapie adjuvantă in formele moderat-severe. Discutăm totuși despre o terapie cu acțiune limitată dat fiind că H.S. este o boală imunologică cu implicarea multor citokine proinflamatorii din care amintim TNF-alfa sau IL-17.

Tratamentul chirurgical al H.S. este o metodă care trebuie utilizată cu discernământ mai ales în leziunile sechelare (fistulă, tunel etc) sau poate pentru leziuni incipiente solitare. Aceste terapii se pot efectua atat in spital cat si in ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu antibiotice, retinoizi aromatici sau alte medicații în general simptomatice (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de H.S. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistematica actuala cu utilizarea de agenti biologici induce remisiuni de lunga durata si permite o calitate a vietii normala a pacientilor cu forme moderat sau severe de H.S.

**Terapiile biologice disponibile în România**

* **Adalimumab** - original şi biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

**Adulți-peste 18 ani**

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat în tratamentul H.S. forma moderată până la severă, la pacienţi adulţi care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original şi biosimilar recomandată la adulţi este de 160 mg administrată subcutanat ca doză iniţială, urmată de 80 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni, la 14 zile după doza iniţială. După ziua 29 se poate lua în calcul administrarea de 80 mg la 14 zile sau 40 mg la 7 zile.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

**Adolescenți cu vârsta cuprinsa între 12-17 ani**

Adalimumab - original şi biosimilar este indicat pentru tratamentul H.S. forma moderată până la severă la adolescenţi cu vârsta începând de la 12 ani.

Pentru adolescenții cu greutate peste 30 kg, doza inițială este de 80 mg urmată de administrarea de 40 mg la fiecare două săptămâni începând cu săptămâna 1. În cazul unui răspuns necorespunzător se poate lua în considerare o doză 80 mg la două săptămâni sau 40 mg săptămânal sub atenta monitorizare.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

**Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie sa fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiilor 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 12 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

**V. 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 scorul HiSCR.

Ținta terapeutică se definește prin evaluarea HiSCR astfel:

1. Reducerea cu cel puțin 50% a numărului de leziuni inflamatorii (noduli, abcese) fără apariția unor leziuni noi, cu lipsa drenajului din acestea (abcese sau fistule). În cazul în care numărul de leziuni inflamatorii nu scade la 50% și pacienții nu prezintă leziuni care drenează se recomandă utilizarea complementară a scorului IHS4 (vezi anexa 6). În cazul ameliorării acestui scor se poate continua terapia.

și

1. scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice aceasta nu a fost obținutăÎntreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea tempora a terapiei biologice (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.

Daca se intrerupe voluntar tratamentul biologic 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 biologica. Daca intreruperea tratamentului biologic este de data mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus, se poate continua terapia biologica.

Calendarul evaluatorului:

* 1. evaluare pre-tratament
  2. evaluarea sigurației terapeutice clinice la 3 luni
  3. prima evaluare pentru siguranța și 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 (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investiții:

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | - Hurley, HiSCR cu sau fără IHS4 și DLQI/cDLQI |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) |  |
| Infecție TBC\* | - testul cutanat tuberculinic sau  - IGRA |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
|  | - creatinina, uree , , electroliti (Na+,K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, AgHBs, Ac anti HVC |
| Urina | - examen sumar urină |
| Radiologie | - radiografie cardio-pulmonară |
| Alte data de laborator semnificativ | - dupa caz |

**2. Evaluarea sigurantei terapeutice**

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranţa terapeutică şi eficacitatea clinică la 3 luni de la iniţierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigaţii:

|  |  |
| --- | --- |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) |  |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
|  | - creatinina, uree, electroliti (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | - examen sumar urină |
| 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**

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | - HiSCR cu sau fără IHS4 și DLQI/cDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte fata de momentul initierii) |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
|  | - creatinina, uree, electroliti (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT |
| Urina | - examen sumar de urină |
| 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**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Severitatea bolii | - HiSCR cu sau fără IHS4 | la fiecare 6 luni |
|  | - DLQI/cDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial). |  |
| Stare generală | Manifestari clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, malignați etc. | la fiecare 6 luni |
| Infecție TBC | - testul cutanat tuberculic  sau  - IGRA | Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog  Pentru 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 | la fiecare 6 luni |
|  | AgHbs, Ac anti HVC | La fiecare 12 luni |
| Urina | Examen sumar de urină | la fiecare 6 luni |
| Radiologie | radiografie cardio-pulmonară | La fiecare 12 luni |
| Alte data de laborator semnificativ | dupa caz | dupa caz |

**VI. Prescriptori**

Tratamentul se inițiaza si se continua de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligatia de a introduce pacientul in Registrul National de Hidradenita Supurativă.

**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.

**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 H.S. forma moderat-severa**  **aflat în tratament cu agent biologic**

**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** **H.S.**(**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)

Certificat de diagnostic de **H.S.**: 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)

(în cazul intervențiilor chirurgicale se vor trece doar nr. și anul acestora)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medicament/Intervenții chirurgicale** | **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 (topice, intervenții chirurgicale) PENTRU H.S.:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Date începerii** | **Observatii** (**motivul introducerii**) |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**VI. EVALUAREA CLINICA:**

Date: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_

Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
| **Stadializare Hurley** |  |  |  |
| **HiSCR** |  |  |  |
| **IHS4** |  |  |  |
| **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 60 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 |  |  |  |
| AgHBs |  |  |  |
| Ac anti HVC |  |  |  |
| 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)**  **............................**

**CONTINUARE** | ¯|

**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 H.S. (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**  **H.S.** **Este obligatorie introducerea in Registrul National de H.S**.**.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 siguranță, 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. 5**

**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adolescent cu vârsta între 12-17 ani cu H.S**. **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 H.S.** (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)

Certificat de diagnostic de H.S. : 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)

(în cazul intervențiilor chirurgicale se vor trece doar nr. și anul acestora)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **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 (topice, intervenții chirurgicale) PENTRU H.S.:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Date începerii** | **Observatii** (**motivul introducerii**) |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**VI. EVALUAREA CLINICA:**

Date: \_ \_/\_ \_/\_ \_ \_ \_ \_

Greutate (kg): \_ \_ \_ Talie (cm): \_ \_ \_

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
| **Stadializare Hurley** |  |  |  |
| **HiSCR** |  |  |  |
| **IHS4** |  |  |  |
| **Scor cDLQI** (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 60 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 |  |  |  |
| AgHBs |  |  |  |
| Ac anti HVC |  |  |  |
| 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)**  **............................**

**CONTINUARE**| ¯|

**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 H.S. (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** **H.S.** **Este obligatorie introducerea in Registrul National de H.S.** **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 de siguranță, 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**

**Scorul de severitate IHS4**

1. Nr. noduli – se înmulțesc cu 1
2. Nr. abcese – se înmulțesc cu 2
3. Nr.fistule care drenează – se înmulțesc cu 3

**Scor IHS4 se obține prin suma celor trei rezultate**

**Interpretare scor:**

* formă ușoară ≤ 3
* formă moderată 4-10
* formă severă ≥ 10”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 371 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 372 cod (L04AB04-UV): DCI ADALIMUMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 372 cod (L04AB04): DCI ADALIMUMABUM**

**Introducere**

Substanța activă adalimumab, este un anticorp monoclonal uman. Anticorpii monoclonali sunt proteine care se leagă de o țintă specifică. Ținta adalimumab este o proteină denumită factor de necroză tumorală (TNFα), care este implicată în sistemul imun (de apărare) și este prezentă în concentrații mari în bolile inflamatorii. Prin legarea de la TNFα, adalimumab scade procesul inflamator din cadrul acestor boli.

Uveitele reprezintă boli inflamatorii ale uveei. Glucocorticosteroizii administaţi local sau sistemic au fost consideraţi prima linie de tratament în uveite, în ultimii 50 de ani. Pentru a reduce dozele de steroizi şi pentru prevenirea efectelor adverse a fost introdusa a doua linie de tratament reprezentată de Metotrexat , Azatioprină, Mycofenolat şi Ciclosporină.Tratamentul cu medicaţie biologică ca factor de necroză tumorală (TNFα) este considerat tratamentul de linie 3, dacă inflamaţia uveală nu poate fi controlată cu medicaţie de a 2-a linie sau dacă apar efecte adverse grave. Nivele crescute deTNF-α s-au evidenţiat în umoarea apoasă a pacienţilor cu uveită activă.

**I. Indicaţia terapeutică**

* 1. Tratamentul uveitei non-infecţioase, intermediare, posterioare şi panuveitei la pacienţii adulţi care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
  2. La pacienţii adulţi cu uveite non-infecţioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.
  3. La pacienţii adulţi cu uveite non-infecţioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

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

**1. Criterii de includere in tratament**

* Pacienţi adulţi diagnosticaţi cu uveite non-infecţioase, intermediare, posterioare sau care nu au avut un răspuns adecvat la corticosteroizi.
* Pacienţi adulţi cu uveite non-infecţioase care necesită scăderea progresivă a dozelor de corticosteroizi.
* Pacienţi adulţi cu uveite non-infecţioase pentru care nu este potrivit tratamentul cu corticosteroizi.

**2. Criterii de excludere**

* Pacienţi adulţi cu infecţii actuale active, netratate (ex.hepatită B şi C)
* Pacienţi adulţi cu tuberculoză netratata

**III. Tratament**

**Screeningul** necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. *Tuberculoza*

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

2. *Hepatitele virale*

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

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

**Adulți cu uveită non-infecţioasă**

**Doza** uzuală pentru adulții cu uveită non-infecţioasă este o doză inițială de 80 mg (sub formă de două injecții într-o zi), urmată de 40 mg administrată o dată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială.

La pacienţii cu uveită non-infecţioasă, în timpul utilizării adalimumab, se continua tratamentul cu corticosteroizi si/sau cu alte medicamente (Metrotexat) care influențează sistemul imunitar. Doza de corticosteroizi administrată concomitent poate fi scăzută treptat, în conformitate cu practica clinică, după două săptămâni de la iniţierea tratamentului cu adalimumab. Adalimumabul poate fi de asemenea administrat în monoterapie, dar experienta legata de initiere in monoterapie este limitata.

**Mod de administrare**

Utilizare subcutanata (coapsă sau abdomen).

**Perioada de tratament**

Tratamentul cu adalimumab se continuă atât timp cât pacientul obtine beneficii clinice.

**Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea reacţiilor adverse sunt uşoare sau moderate. Totuşi, unele pot fi grave şi pot necesita tratament. Reacţiile adverse pot apărea până la cel puţin 4 luni după ultima injecţie de adalimumab.

**Reacţii adverse foarte frecvente** (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10):

* reacţii la locul administrării injecției (inclusiv durere, inflamaţie, roşeaţă sau mâncărimi la locul injecţiei);
* infecţii ale căilor respiratorii (inclusiv răceală, secreţii nazale, sinuzită, pneumonie);
* dureri de cap;
* dureri abdominale;
* greaţă şi vărsături;
* erupţie cutanată;
* dureri musculare şi osoase.

**Reacţii adverse frecvente** (pot să apară la până la 1 persoană din 10):

* infecţii grave (inclusiv septicemie şi gripă);
* infecții intestinale (inclusiv gastroenterită);
* infecţii la nivelul pielii (inclusiv celulită şi herpes zoster);
* infecţii ale urechii;
* infecţii ale gurii (inclusiv infecţii dentare şi abces rece);
* infecţii ale tractului genital;
* infecţii ale tractului urinar;
* infecţii micotice;
* infecţii la nivelul articulaţiilor;
* tumori benigne;
* cancer la nivelul pielii;
* reacţii alergice (inclusiv alergii sezoniere);
* deshidratare;
* modificarea dispoziţiei (inclusiv depresie);
* anxietate;
* tulburări ale somnului;
* tulburări senzoriale cum sunt furnicături, înţepături sau amorţeli;
* migrenă;
* compresie a rădăcinii nervoase (inclusiv dureri la nivelul coloanei vertebrale partea inferioară şi dureri de picioare);
* tulburări de vedere;
* inflamaţie a ochilor;
* inflamaţii ale pleoapelor şi umflarea ochilor;
* vertij;
* senzaţie că inima bate repede;
* tensiune arterială mare;
* roşeaţă;
* hematom;
* tuse;
* astm bronșic;
* scurtarea respiraţiei;
* sângerări gastro-intestinale;
* dispepsie (indigestie, balonare, arsuri);
* boală de reflux a acidului gastric;
* sindrom sicca (inclusiv ochi uscaţi şi gură uscată);
* mâncărime;
* erupţie însoţită de mâncărime;
* vânătăi;
* inflamaţii ale pielii (ca de exemplu eczemă);
* rupere a unghiilor de la mâini şi picioare;
* transpiraţii abundente;
* cădere a părului;
* apariţia de leziuni noi sau agravare a psoriazisului;
* spasme musculare;
* hematurie;
* afecţiuni ale rinichilor;
* dureri precordiale;
* edem;
* febră;
* scăderea numărului de trombocite care duce la creşterea riscului de sângerare sau de apariţie a vânătăilor;
* tulburări ale vindecării rănilor.

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot să apară la până la 1 persoană din 100) :

* infecţii oportuniste (care includ tuberculoză şi alte infecţii care apar atunci când rezistenţa organismului la boli este scăzută);
* infecţii neurologice (inclusiv meningită virală);
* infecţii ale ochilor;
* infecţii bacteriene;
* diverticulită (inflamaţie şi infecţie ale intestinului gros);
* cancere;
* cancer care afectează sistemul limfatic;
* melanom;
* tulburări ale sistemului imunitar care ar putea afecta plămânii, pielea şi ganglionii limfatici (cel mai frecvent se prezintă ca sarcoidoză);
* vasculită (inflamarea vaselor de sânge);
* tremor;
* neuropatie;
* accident vascular cerebral;
* pierderea auzului, zgomote în urechi;
* senzaţie că bătăile inimii sunt neregulate, ca de exemplu lipsa unei bătăi;
* tulburări cardiace care pot determina scurtarea respiraţiei sau umflarea gleznelor
* infarct miocardic;
* dilatare a peretelui unei artere importante, inflamaţie a unei vene şi cheag într-o venă, obstrucţie a unui vas de sânge;
* boli pulmonare care determină scurtarea respiraţiei (inclusiv inflamaţii);
* embolie pulmonară (blocaj al unei artere pulmonare);
* revărsat pleural (acumulare anormală de lichid în spaţiul pleural);
* pancreatită care determină durere puternică abdominală şi de spate;
* dificultate la înghiţire;
* edem al feţei;
* inflamaţii ale vezicii biliare, pietre în vezica biliară;
* ficat gras;
* transpiraţii nocturne;
* răni;
* oboseală musculară neobişnuită;
* lupus eritematos sistemic (inclusiv inflamaţia pielii, inimii, plămânului, articulaţiilor şi a altor organe);
* întreruperea somnului;
* impotenţă;
* inflamaţii.

**Reacţii adverse rare** (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

* leucemie (cancer care afectează sângele şi măduva osoasă);
* reacţii alergice severe însoţite de şoc;
* scleroză multiplă;
* tulburări nervoase (de exemplu inflamaţia nervilor optici şi sindrom Guillain-Barré care poate determina slăbiciune musculară, senzaţii anormale, furnicături la nivelul braţelor şi părţii superioare a corpului);
* oprirea pompării sângelui de către inimă;
* fibroză pulmonară (cicatrizare a plămânului).
* perforaţie intestinală;
* hepatită;
* reactivarea hepatitei B;
* hepatită autoimună (inflamaţie a ficatului cauzată de propriul sistem imunitar);
* vasculită cutanată (inflamaţie a vaselor de sânge de la nivelul pielii);
* sindrom Stevens-Johnson (simptomele iniţiale includ stare de rău, febră, dureri de cap şi erupţie pe piele);
* edem al feţei asociat cu reacţii alergice;
* eritem polimorf (erupţie cutanată inflamatorie);
* sindrom asemănător lupusului;
* angioedem (umflătură localizată a pielii);
* reacție pe piele de tip lichenoid (erupție roșiatică-purpurie pe piele care produce mâncărime)

**Reacţii adverse cu frecvență necunoscută** (frecvenţa nu poate fi estimată din datele disponibile):

* limfom hepatosplenic cu celule T;
* carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele);
* Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman;
* insuficienţă hepatică;
* agravare a unei afecţiuni numită dermatomiozită
* creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

**Reacţii adverse detectate numai prin teste de laborator**:

**Foarte frecvente** (pot să apară la mai mult de 1 persoană din 10)

* scăderea numărului de leucocite în sânge;
* scăderea numărului de hematii în sânge;
* creştere a valorilor grăsimilor în sânge;
* creştere a valorilor enzimelor hepatice.

**Frecvente** (pot să apară la până la 1 persoană din 10)

* creşterea numărului de leucocite în sânge;
* scăderea numărului de trombocite în sânge;
* creşterea acidului uric în sânge;
* valori modificate ale sodiului în sânge;
* scăderea valorii calciului în sânge;
* scăderea valorii fosforului în sânge;
* creşterea zahărului în sânge;
* creşterea valorilor lactat dehidrogenazei în sânge;
* prezenţa autoanticorpilor în sânge;
* scăderea valorilor potasiului în sânge.

**Mai puțin frecvente** (pot să apară la până la 1 persoană din 100)

* valori crescute ale bilirubinei în sânge (test de sânge pentru ficat)

**Rare** (pot să apară la până la 1 persoană din 1000):

* scăderea numărului de celule albe, celule roşii şi de trombocite în sânge;

**Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
* Tuberculoză activă (vezi pct IV Tratament-Screening) sau alte infecţii severe cum sunt stări septice şi infecţii oportuniste.
* Insuficienţă cardiacă moderată până la severă (clasa III/IV NYHA)
* Simptome ale unei infectii, de exemplu febra, plagi, senzatie de oboseala, probleme dentare.
* Hepatita tip B netratata (tratamentul cu adalimumab poate reactiva infectia cu VHB la pacientii purtatori ai acestui virus-vezi pct IV Tratament- Screening)
* afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără avizul oncologic.

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

**Sarcina**

Pe perioada tratamentului , pacientelor li se vor recomanda utilizarea măsurilor de contracepţie corespunzătoare prevenirii sarcinii şi continuarea utilizării lor pe o perioadă de minim 5 luni după ultimul tratament cu adalimumab.

Pacientele gravide sau care intenționează să aibă un copil, se vor adresa medicului curant pentru recomandări privind administrarea acestui medicament.

Adalimumab poate fi utilizat în timpul unei sarcini numai dacă este necesar.

**Alăptarea**

Adalimumab poate fi utilizat în timpul alăptării.

Dacă pacienta a primit adalimumab în timpul sarcinii, copilul ei poate avea un risc mai mare să dezvolte o infecție timp de circa 5 luni de la ultima doză de adalimumab utilizată în timpul sarcinii.  
Este important anunţarea medicului copilului și altor profesioniști din domeniul sănătății că pacienta a utilizat adalimumab în timpul sarcinii, înainte ca copilul ei să primească orice vaccin.

**Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor:**

Adalimumab poate influenţa în mică măsură capacitatea de a conduce vehicule, biciclete sau de a folosi utilaje. După administrarepoate să apară senzaţia de vertij şi tulburări de vedere.

**Intervenţii chirurgicale sau dentare**

În cazul necesităţii unor intervenţii chirurgicale sau dentare, medicul curant va putea stopa temporar tratamentul cu adalimumab.

**Boala demielinizantă**

În rare cazuri, tratamentul cu adalimumab a coincis cu debutul sau exacerbarea simptomelor clinice şi/sau a parametrilor radiologici de boala demielinizantă a sistemului nervos central, inclusiv a sclerozei multiple şi nevritei optice şi de boala demielinizantă periferică, inclusiv a sindromului Guillain-Barré.

Dacă pacientul a fost diagnosticat cu o boală demielinizantă (o boală care afectează învelişul protector al nervilor, cum este scleroza multiplă), medicul prescriptor va decide dacă va iniţia sau continua tratamentul cuadalimumab. Apariţia unor simptome cum sunt modificari ale vederii, slăbiciune la nivelul braţelor sau picioarelor sau amorţeli sau furnicături în orice parte a corpului trebuie semnalate medicului curant.

Există o asociere cunoscută între uveita intermediară şi bolile demielinizante ale sistemului nervos central. La pacienţii cu uveită intermediară non-infecţioasă, înainte de începerea tratamentului şi, în mod regulat, în timpul tratamentului cu adalimumab, trebuie efectuată evaluare neurologică pentru a putea detecta bolile demielinizante ale sistemului nervos central pre-existente sau în curs de apariţie.

**Vaccinare**

Anumite vaccinuri conţin viruşi sau bacterii care produc boli, în forme atenuate dar vii, iar aceste vaccinuri nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu adalimumab.Trebuie anunţat medicul curant înainte de administrarea oricărui vaccin.

**Insuficienţa cardiacă**

Dacă pacientul este diagnosticat cu insuficienţă cardiacă uşoară şi este tratat cu adalimumab, evoluţia insuficienţei cardiace trebuie monitorizată îndeaproape de către medicul curant cardiolog. Este importantă comunicarea medicului prescriptor dacă pacientul suferă de o afecţiune cardiacă gravă.Trebuie anunţat medicul prescriptor în cazul apariţiei de simptome noi sau agravante de insuficienţă cardiacă (de exemplu dispnee, edem al membrelor inferioare)

**Vârsta peste 65 de ani**

Pacienţii care au mai mult de 65 ani şi utilizează adalimumab sunt mai susceptibili la infecţii. Este important raportarea la medicul prescriptor a simptomelor de infecţie cum sunt: febra, răni, oboseală sau probleme dentare.

**Călătorie/infecţie recidivantă**

Trebuie raportat medicului prescriptor dacă pacientul tratat cu adalimumab locuieşte sau călătoreşte în zonele endemice pentru infecţiile cu ciuperci, cum sunt histoplasmoza, coccidioidoza sau blastomicoza.

Trebuie declarate medicului prescriptor antecedente de infecţii recidivante sau alte afecţiuni care cresc riscul de infecţii în cazul pacienţilor trataţi cu adalimumab.

**Cancer**

Există foarte rare cazuri de anumite forme de cancer la adulţii trataţi cu adalimumab. Utilizarea Adalimumabum poate să crească riscul apariţiei limfomului, leucemiei, sau a altor tipuri de cancer...

In plus, au fost observate cazuri de cancere cutanate de tip ne-melanom la pacienţii care utilizeaza adalimumab.

**Sindrom asemănător lupusului**

In cazuri rare, tratamentul cu adalimumab poate să determine un sindrom asemănător lupusului. Dacă apar simptome cum sunt erupţie cutanată persistentă inexplicabilă, febră, dureri articulare sau oboseală trebuie raportate medicului prescriptor.

**IV. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice**

Monitorizarea tratamentului se face prin examenul acuităţii vizuale, examenul biomicroscopic al polului anterior şi posterior al globului ocular, urmărind prezenţa, regresia sau absenţa semnelor inflamatorii uveale la fiecare 2 săptămâni după administrarea medicamentului.

**Criterii de continuare a tratamentului**

Continuarea tratamentului se va face atât timp cât persistă fenomenele inflamatorii uveale.

**V. Criterii de întrerupere a tratamentului**

Întreruperea tratamentului cu adalimumab se va face în următoarele situaţii:

* Remisia uveitei sau uveită inactivă
* Remisia uveitei se defineşte când după întreruperea tratamentului pe o perioadă de 3 luni nu există semne inflamatorii uveale
* Uveita inactivă este când pe o perioadă de 3 luni în timpul tratamentului sistemic imunomodulator, incluzând cortico-steroizii, nu există semne inflamatorii uveale
  + - Când nu există răspuns la tratament
    - Recidiva inflamaţiei este definită ca o inflamaţie activă după o inactivitate de cel puţin 3 luni, fără a include edemul macular cistoid
    - Apariţia efectelor adverse subiective (ex, cefalee, dureri musculare, prurit) sau complicaţiilor (infecţioase), malignitate (cancer mamar, renal, melanom), boli demielinizante, leucemie
    - Necomplianta sau retragerea consimțământului pacientului față de tratament
    - Sarcină

* 1. **Prescriptori**

Medici din specialitatea oftalmologie.”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 372 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 373 cod (L04AC19): DCI SATRALIZUMABUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 373 cod (L04AC19): DCI SATRALIZUMABUM**

**Introducere**

Tulburarea din spectrului neuromielitei optice (TSNMO) este boală autoimună inflamatorie rară și severă a sistemului nervos central (SNC) care a fost identificată ca o entitate clinică distinctă de scleroza multiplă odată cu descoperirea anticorpilor anti aquaporină-4 de tip imunoglobuline G (AQP4-IgG).

În prezent, pentru diagnosticul TSNMO, sunt utilizate Criteriile de diagnostic internaționale bazate pe consens din 2015 (Wingerchuk DM, et al; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015 Jul 14;85(2):177-89).

**Tabel 1. Criterii de diagnostic internaționale bazate pe consens din 2015 pentru TSNMO.**

|  |
| --- |
| **Criteriile de diagnostic pentru TSNMO la adulți** |
| **Criterii de diagnostic pentru TSNMO cu AQP4-IgG**   1. Cel puțin 1 caracteristică clinică de bază 2. Test pozitiv pentru AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecție disponibilă 3. Excluderea diagnosticelor alternative |
| **Criterii de diagnostic pentru TSNMO fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut al AQP4-IgG**   1. Cel puțin 2 caracteristici clinice de bază dezvoltate în urma ≥ 1 recurență clinică și care îndeplinesc următoarele cerințe: 2. Cel puțina 1 dintre caracteristicile clinice de bază trebuie să fie: nevrită optică, mielită acută cu mielită transversă longitudinală extensiva (MTLE), sau sindrom de area postrema 3. Diseminare în spațiu (≥ 2 caracteristici clinice de bază) 4. Îndeplinirea, după caz, a cerințelor imagistice prin rezonanță magnetică (IRM) suplimentare 5. Test negativ pentru detectarea AQP4-IgG utilizând cea mai bună metodă de detecție disponibilă, sau testare nedisponibilă |
| **Caracteristici clinice de bază**   1. Nevrită optică 2. Mielită acută 3. Sindrom de area postrema: episoade, altfel inexplicabile, de singultus sau grețuri și vărsături 4. Sindrom acut de trunchi cerebral 5. Narcolepsie simptomatică sau sindrom clinic diencefalic acut cu leziuni IRM la nivelul diencefalului tipice pentru TSNMO 6. Sindrom cerebral simptomatic cu leziuni cerebrale tipice pentru TSNMO |
| Cerințe imagistice prin rezonanță magnetică suplimentare pentru NMOSD fără AQP4-IgG sau cu status necunoscut pentru AQP4-IgG   1. Nevrită optică acută: cerințe IRM cerebral: 2. Aspect normal sau doar leziuni nespecifice la nivelul substanței albe, SAU 3. Leziune în hipersemnal T2 la nivelul nervului optic sau leziune captantă de gadolinium în secvența T1 care afectează > 1/2 din lungimea nervului optic sau implică chiasma optică 4. Mielită acută: necesită asocierea unei leziuni IRM intramedulare care se extinde pe ≥ 3 segmente învecinate (MTLE) sau atrofie medulară care afectează ≥ 3 segmente învecinate la pacienți cu istoric sugestiv pentru mielită acută 5. Sindrom de area postrema: necesită asocierea leziunilor la nivelul porțiunii dorsale a bulbului/ area postrema 6. Sindrom acut de trunchi cerebral: necesită asocierea leziunilor periependimale la nivelul trunchiului cerebral. |

Fără un tratament adecvat, pacienții cu TSNMO pot dezvolta de-a lungul timpului o dizabilitate semnificativă din cauza recurențelor și a recuperării insuficiente după atacurile severe de boală. În prezent, nu există un tratament curativ cunoscut pentru TSNMO; prin urmare, principalele obiective ale terapiei sunt tratamentul rapid și eficient al recurențelor acute și prevenirea recurențelor viitoare prin inițierea imunoterapiei de îndată ce se stabilește un diagnostic cert de TSNMO.

Standardul de îngrijire pentru recurențele acute atât în TSNMO cu AQP4-IgG, cât și în TSNMO fără AQP4-IgG, sunt glucocorticoizii în doză mare și terapia de afereză.

Al doilea obiectiv principal al terapiei TSNMO este de a preveni alte recurențe. În TSNMO dizabilitatea rezultă în principal din recuperarea slabă și incompletă după recurențele clinice. TSNMO cu AQP4-IgG are o evoluție cu recurențe în majoritatea cazurilor, pacienții având un risc crescut de a dezvolta noi recurențe în special în anul următor debutului sau a oricărei recurențe ulterioare. Factorii de risc pentru recurențe și dizabilitate în TSNMO cu AQP4-IgG includ vârsta de debut, sexul, etnia, fenotipul atacului de debut și tratamentul.

Deoarece fiecare recurență se poate asocia cu dizabilitate permanentă și poate avea un impact negativ asupra calității vieții, inițierea timpurie a imunoterapiei este crucială pentru a preveni recurențe clinice ulterioare și pentru a evita sechelele neurologice pe termen lung.

1. **Indicație terapeutică**

Satralizumab-ul este indicat în monoterapie sau în asociere cu terapie imunosupresoare (TIS) pentru tratamentul tulburărilor din spectrul neuromielitei optice (TSNMO) la pacienţi adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 12 ani care sunt seropozitivi la anticorpii anti-aquaporina 4 IgG (AQP4-IgG).

1. **Criterii pentru includere în tratament**
2. **Criterii de includere în tratament**

* Pacienți adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani.
* Diagnostic de certitudine de TSNMO.
* Pacienți seropozitivi la anticorpii AQP4-IgG.
* Cel puţin o recădere sau un prim episod în ultimele 12 luni.
* EDSS de la 0 la 6,5 inclusiv.
* Test de sarcină negativ în cazul pacientelor de sex feminin.

1. **Criterii de excludere**

* Lipsa criteriilor de certitudine pentru diagnosticului de TSNMO.
* Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
  + afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunosupresoare, infecţie HIV.
* Infecție activă cu virusul hepatitei B.
* Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (anticorpi anti-HBs, anti- virus varicelo-zosterian).
* Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo- ftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog).
* Alergie la satralizumab, sau oricare dintre excipienți.
* Contraindicații determinate de condiții fiziologice:
  + Sarcina în evoluție;
  + Alăptarea;
  + Sarcină planificată în viitorul apropiat.
* Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul.
* Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
* Vârsta sub 12 ani.

**Investigații necesare înainte de ințierea tratamentului cu satralizumab:**

* Evaluarea funcției hepatice
* Panel pentru hepatite (Atc. anti HBc, Atc. anti HBs, Ag. HBs, Atc. Anti HCV )
* Hemoleucogramă
* Screening pentru tuberculoză
* Nivelul seric de imunoglobuline, în cazul pacienților care s-au aflat pe alte imunoterapii.

**Vaccinuri recomandate înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab:**

* Vaccinurile vii sau atenuate nu trebuie administrate în timpul tratamentului cu satralizumab, deoarece siguranța clinică nu a fost stabilită.
* Administrați toate vaccinurile conform ghidurilor de imunizare, cu cel puțin 4 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu satralizumab pentru vaccinuri vii sau vii atenuate și, cu cel puțin 2 săptămâni înainte în cazul vaccinurilor inactive.

1. **Tratament**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar..

**Doze**

Satralizumab poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu corticosteroizi orali (CO), azatioprină (AZA) sau micofenolat de mofetil (MMF).

La pacienții adolescenți cu vârsta ≥12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg doza este aceeași ca cea de la pacienții adulți.

*Dozele de încărcare*

Doza de încărcare recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare subcutanată (s.c.) la intervale de două săptămâni în cazul primelor trei administrări (prima doză în săptămâna 0, a doua doză în săptămâna 2 şi a treia doză în săptămâna 4).

*Dozele de întreținere*

Doza de întreţinere recomandată este de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la fiecare patru săptămâni.

**Mod de administrare**

Satralizumab 120 mg se administrează prin injectare s.c. cu ajutorul unei seringi preumplute (SPU) unidoză. Trebuie administrat întregul conţinut (1 ml) al SPU.

Locurile recomandate pentru injectare sunt abdomenul sau coapsa. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotaţie, evitându-se administrarea injecţiilor în aluniţe, cicatrice sau zone în care pielea este sensibilă, învineţită, înroşită, indurată sau prezintă imperfecţiuni. Prima injecţie se va efectua sub supravegherea unui profesionist calificat din domeniul sănătăţii.

**Durata tratamentului**

Satralizumab este indicat pentru tratamentul pe termen lung. Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Monitorizarea si decizia de continuare a tratamentului cu satralizumab se va desfășura sub supravegherea unui medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO din centrul universitar care a initiat tratamentul.

**Omiterea sau întârzierea administrării dozelor**

*Omiterea dozei de încărcare:*

1. A doua doză- această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar a treia doză de încărcare şi finală 2 săptămâni mai târziu.
2. A treia doză- această doză trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil, iar prima doză de întreţinere 4 săptămâni mai târziu.

*Ultima doză de întreținere a fost administrată la mai puţin de 8 săptămâni*- după luarea dozei omise sau administrate cu întârziere, programul de administrare trebuie reluat la intervale de 4 săptămâni.

*Ultima doză de întreținere a fost administrată la 8 până la cel mult 12 săptămâni*- doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 și, apoi la intervale de 4 săptămâni

*Ultima doză de întreținere a fost administrate la 12 săptămâni sau după un interval mai lung*- doza recomandată trebuie administrată în săptămânile 0, 2 şi 4, și, apoi la intervale de 4 săptămâni

**Recomandări privind modificarea dozei în caz de valori anormale ale enzimelor hepatice**

În cazul în care creşterea alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat transaminazei (AST) depăşeşte de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) şi este asociată cu orice creşteri ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

Dacă se înregistrează o creştere a ALT sau ALT de > 5 ori LSVN care nu este asociată cu nicio creştere a bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt. Tratamentul poate fi reluat cu o doză de 120 mg, administrată prin injectare s.c. la intervale de patru săptămâni, în momentul în care valorile ALT şi AST au revenit la normal şi pe baza evaluării riscurilor şi beneficiilor pentru pacient.

Dacă se ia decizia de reîncepere a tratamentului, parametrii hepatici vor fi atent monitorizaţi şi dacă se observă orice creştere ulterioară a valorilor AST/ALT şi/sau ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.

**Tabel 2: Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului după creşterea enzimelor hepatice**

|  |  |
| --- | --- |
| **Ultima doză administrată** | **Doze recomandate pentru reînceperea tratamentului** |
| La mai puţin de 12 săptămâni | Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată la intervale de 4 săptămâni. |
| La 12 săptămâni sau după  un interval mai lung | Tratamentul trebuie reluat utilizând doza recomandată, administrată în săptămânile 0\*, 2, 4 și, apoi la intervale de 4 săptămâni. |

**Recomandări privind modificarea dozei în cazul neutropeniei**

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1,0 x 103/µl și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este >1,0 x 103/µl.

**Recomandări privind modificarea dozei în caz de scădere a numărului de trombocite**

Dacă numărul trombocitelor scade sub 75 x 103/µl, iar scăderea este confirmată prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de trombocite este ≥75 x 103/µl.

**Grupe speciale de pacienţi**

*Copii şi adolescenţi*

Dozele pentru pacienţii adolescenţi cu vârsta ≥ 12 ani, cu greutatea corporală ≥ 40 kg, sunt similare cu cele utilizate la pacienţii adulţi.

*Vârstnici*

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

*Insuficienţă renală*

Siguranța şi eficacitatea satralizumab nu au fost investigate oficial la pacienţi cu insuficiență renală.

**Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii (histidine, acid aspartic, arginină, poloxamer 188)

**Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:**

**Trasabilitate**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

**Infecții**

La pacienţii trataţi cu satralizumab, se recomandă o atenţie sporită în vederea detectării şi diagnosticării la timp a infecţiilor.

Administrarea satralizumab trebuie amânată la pacienţii cu infecţii active până când infecţia este controlată.

**Vaccinări**

Vaccinurile cu virus viu şi viu-atenuat nu trebuie administrate concomitent cu satralizumab deoarece siguranţa clinică a utilizării lor concomitente nu a fost stabilită. Intervalul de timp dintre administrarea vaccinurilor cu virus viu şi tratamentul cu satralizumab trebuie să fie în conformitate cu ghidurile de imunizare actuale privind medicamentele imunomodulatoare sau imunosupresoare (minim 4 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab).

Nu sunt disponibile date cu privire la efectele vaccinării la pacienţi trataţi cu satralizumab.

Vaccinurile inactive ar trebui administrate cu minim 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu satralizumab.

**Enzime hepatice**

La administrarea tratamentului cu satralizumab au fost observate creşteri uşoare şi moderate ale transaminazelor hepatice, însă majoritatea creşterilor au fost mai mici de 5 ori LSVN.

Valorile ALT şi AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an şi ulterior, după cum este indicat clinic.

Tratamentul cu satralizumab trebuie întrerupt la pacienţii cu valori ALT sau AST > 5 ori LSVN.

**Numărul de neutrofile**

După tratamentul cu satralizumab, au apărut scăderi ale numărului de neutrofile.

Numărul de neutrofile trebuie monitorizat la 4 și la 8 săptămâni după începutul tratamentului și ulterior, după cum este indicația clinică.

Dacă numărul de neutrofile este mai mic de 1,0 x 103/µl și confirmat prin teste repetate, tratamentul trebuie întrerupt până când numărul de neutrofile este >1,0 x 103/µl.

1. **Monitorizarea tratamentului/ criterii de evaluare a eficacității terapeutice**

Monitorizarea taratmentului se va efectua de către un medic neurolog cu experiență în tratamentul TSNMO din centrul universitar unde s-a initiat tratamentul.

Valorile ALT, AST trebuie monitorizate la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la intervale de trei luni timp de un an şi ulterior, după cum este indicat clinic.

Se recomandă monitorizarea hemoleucogramei la fiecare patru săptămâni în primele trei luni de tratament, apoi la interval de 3, 6 și 12 luni de la inițierea tratamentului şi ulterior, după cum este indicat clinic.

**Evaluarea eficacității terapeutice se face prin:**

* + - * examen neurologic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune);
      * evaluarea scorului EDSS o data la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune);
      * evidenţa anuală a numărului de recăderi clinic;
      * examen IRM cerebral și cervico-dorsal anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale).

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

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

1. **Criterii pentru întreruperea tratamentului:**

* În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii moleculei (minim 3 luni de la ultima doză administrară).
* În cazul unei sarcini neplanificate, procedura de întrerupere a tratamentului trebuie iniţiată imediat.
* În cazul în care creşterea ALT sau AST depăşeşte de 5 ori LSVN şi este asociată cu orice creşteri ale bilirubinei, tratamentul trebuie întrerupt și nu se recomandă reinițierea.
* Eșecul tratamentului- are următoarele semne:
  + - * Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei;
      * Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
      * Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;
      * Reacţii adverse severe.

1. **Prescriptori**

Medicii din specialitatea neurologie si neurologie pediatrică cu experiență în tratamentul TSNMO dintr-un centru universitar.

Continuarea tratamentului poate fi facuta si de catre medicii din specialitatea neurologie, neurologie pediatrica sau pediatrie din raza administrativ teritoriala a pacientului, in dozele si pe durata mentionata in scrisoarea medicala.”

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

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

1. **Definirea afecțiunii:**

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

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

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

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

Studiile cost-eficienţă au evidenţiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puţin pentru interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât şi s.c., pentru glatiramer acetat şi pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluţiei bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se iniţiază în formele mai avansate de boală.

Studiile şi publicaţiile privind scleroza multiplă la copii au arătat beneficiul tratamentului imunomodulator la copiii cu scleroză multiplă dacă tratamentul este iniţiat precoce, din momentul diagnosticului, indiferent de vârstă, dar şi în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), pentru interferonul beta 1a (de la 2 ani pentru formele cu administrare subcutanata (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rebif>) şi interferonul beta 1b (de la 12 ani).

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

1. **Criteriile de includere a pacienţilor cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator**
   * + - Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);
       - Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp şi spaţiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecţiuni care se pot manifesta asemănător clinic şi imagistic);
       - Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament la sfârşitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
       - Pacienţii cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluşi în studii clinice aprobate oficial, la sfârşitul studiului, sau pacienţii incluşi în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii iniţiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluaţi în programul naţional de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.
2. **Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul imunomodulator sau contraindicaţii ale acestuia:**

* Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
* Contraindicaţii determinate de comorbidităţi asociate:
* tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă(1);

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

* afecţiuni hematologice grave, afecţiuni hepatice grave, neoplazii, insuficienţă renală severă, alte afecţiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecţie HIV.
* Intoleranţa la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
* Contraindicaţii determinate de condiţii fiziologice(2)

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

* sarcina în evoluţie (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 şi actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - ref. mai jos);
* alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).
* Imobilizare definitivă la pat (EDSS ≥ 8);
* Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenţi patogeni infecţioşi (anticorpi anti-HBs, anti- virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situaţie medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării şi stabilizarea efectelor acesteia.
* Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo- ftiziologie; în cazul absenţei semnelor clinice şi radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniţia tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.
* Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
* Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală.
* Varsta sub 2 ani

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

Trebuie adus la cunoştinţa femeilor cu potenţial gestaţional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepţia cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depăşeşte riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS şi RCP produs.

Pentru femeile care îşi planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente şi în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii şi alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuţilor/sugarilor alăptaţi.

Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuşi să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:

* se poate lua în considerare tratamentul cu natalizumab pe toată durata sarcinii, după o discuţie completă privind potenţialele implicaţii ale acestei decizii;
* tratamentul cu alemtuzumab poate fi o opţiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu alemtuzumab până la data concepţiei.

1. **Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator**

Medicul curant poate alege de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de SM şi complianţa pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alţi glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interşanjabile deşi au acelaşi DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA şi FDA pentru definiţia genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situaţii particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice şi IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod.

Pentru varsta pediatrică, medicul curant neurolog pediatru, poate utiliza de regulă (fiind şi excepţii detaliate mai jos) ca primă soluţie terapeutică, în funcţie de forma clinică de boală şi stadiul evolutiv şi în funcţie de stadiul de activitate al bolii, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon beta 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alti glatiramoizi).

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

Tratamentul iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie şi nu dezvoltă reacţii adverse sau eşec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

* + - * examen clinic o dată la 6 luni (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)
      * evaluarea scorului EDSS anual (sau ori de câte ori evoluţia clinică o impune)
      * evidenţa anuală a numărului de recăderi clinice
      * examen IRM cerebral anual (cel puţin în primii 2 ani de tratament, apoi ori de câte ori există argumente medicale care să justifice medicaţia)

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

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

1. **Întreruperea temporară a tratamentului**

În condiţiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există şi excepţii - ref. mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.

Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienţii cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puţin cu două luni înainte de concepţie.

În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie iniţiată imediat.

**Eşecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:**

* + - * Pacientul are aceeaşi frecvenţă a recăderilor ca şi înainte de iniţierea terapiei actuale;
      * Persistenţa activităţii bolii evidenţiată prin criterii de imagistică IRM;
      * Agravarea dizabilităţii produse de boală sau a activităţii bolii (din punct de vedere clinic şi/sau imagistic - IRM), sub tratament;
      * Agravarea treptată a dizabilităţii fără apariţia unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
      * Progresia continuă a dizabilităţii timp de un an, în absenţa puseelor şi semnelor IRM care nu răspund la medicaţia imunomodulatoare;
      * Reacţii adverse severe.

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

* Întreruperea tratamentului imunomodulator;
* Schimbarea medicamentului imunomodulator;
* Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum natalizumab în următoarele situaţii:
* sub tratament pacientul face cel puţin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral şi spinal evidenţiază cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puţin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
* boala are o progresie continuă sub tratamentul iniţial.
* Schimbarea cu un medicament mai activ precum alemtuzumab în următoarele condiţii:
* pacienţii care nu au răspuns adecvat la cel puţin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puţin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puţin un puseu sub medicaţie la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) şi cel puţin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puţin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.
* Asocierea altor medicamente simptomatice
* Asocierea corticoterapiei de scurtă durată
* Administrarea unui medicament imunosupresor

1. **Prescriptori:**

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

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

**CLASE DE MEDICAMENTE**

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

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
* Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
* Formele de scleroză multiplă secundar progresivă cu scor EDSS de până la 6.5.

**Doze şi mod de administrare:**

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

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

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
* Sindromul clinic izolat (cu diagnostic de scleroză multiplă confirmat conform criteriilor internaţionale McDonald revizuite în 2018);
* Aceasta forma se poate administra la copii cu Scleroza Multipla de la varsta de 12 ani

**Doze şi mod de administrare:**

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

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

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

* **Interferon beta 1a cu administrare subcutanată**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
* Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;
* Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluţie progresivă.
* Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, peste 2 ani, conform RCP ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product- information\_ro.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-%20information_ro.pdf))

**Doze şi mod de administrare:**

* 44 micrograme/doză, de 3 ori pe săptămână, subcutanat.
* La pacienţii cu varsta între 12 şi 18 ani, se se va administra: sapt 1-2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana.
* La pacientii cu varsta intre 2 si 11 ani (sub 12 ani), se recomanda folosirea formei de prezentare cartuse, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrata, pentru aceasta varsta ajungandu-se pana la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: sapt 1-2 - 8 micrograme/administare, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana.
* **Glatiramer acetat**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Formele de scleroză multiplă cu recăderi şi remisiuni cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5;
* Sindromul clinic izolat.
* Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, incepand cu varsta de 12 ani (<https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_12772_29.11.19.pdf>)

**Doze şi mod de administrare** (cu aceleaşi indicaţii indiferent de medicamentul utilizat, în funcţie de preferinţă şi toleranţa pacientului):

* 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;
* 40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.
* Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.
* La copiii cu varsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

Observaţii:

* Glatiramer acetat (GA) poate fi utilizat şi pentru pacienţii care sunt sub tratament cu interferon-beta la care eficacitatea acestuia începe să scadă din motive biologice şi medicale.
* Se poate recomanda acest medicament preferenţial pentru pacienţii la care există semne clinice şi imagistice de pierdere axonală şi atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.
* Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu acelaşi DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA şi FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.
* **Peginterferon Beta 1-a**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.
* Peginterferon beta 1a, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacientii pediatrici, incepand cu varsta de 10 ani, daca nu au raspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, dupa o analiza atenta beneficiu-risc. Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrica

**Doze şi mod de administrare**

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

Pentru a limita reacţiile adverse se recomandă titrarea dozei administrate, astfel:

* În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.
* La distanţă de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.
* La distanţă de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.
* Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de iniţiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conţine 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme şi 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

**Contraindicaţii şi precauţii**

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

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

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienţii cu insuficienţă renală. Siguranţa administrării acestui medicament la pacienţii cu insuficienţă hepatică nu este cunoscută. Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

**Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse**

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

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

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

* Instruirea atentă a pacienţilor cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a
* Încălzirea soluţiei de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare
* Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

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

* Aplicarea de comprese reci cu ceai negru (efect antiinflamator local)
* Aplicarea de creme ce conţin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului şi eritemului)
* În cazul apariţiei eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrare preparate topice cu corticosteroizi

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

* Informarea pacienţilor cu privire la posibilitatea apariţiei acestor manifestări clinice şi la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul şi severitatea acestor simptome.
* Titrarea dozei la iniţierea tratamentului de Peginterferon - beta - 1a conform recomandărilor de mai sus are de cele mai multe ori ca rezultat reducerea riscului de apariţie a acestor simptome.
* Administrarea profilactică sau concomitentă a medicamentelor cu efecte antiinflamatorii, analgezice şi antipiretice (Ex: Acetaminofen, Ibuprofen, Naproxen) poate preveni apariţia sau ameliora simptomele sindromului pseudo-gripal.

**Explorări paraclinice necesare înainte de iniţierea tratamentului**

* Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină, markeri de inflamaţie, TSH, test de sarcină (pentru pacienţii de sex feminin)
* Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru diagnosticul sclerozei multiple

**Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienţilor**

* Analize de sânge: Hemoleucogramă, AST, ALT, GamaGT, Bilirubină, Creatinină - la o lună de la iniţierea tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a, ulterior o dată/3 luni pe parcursul primului an de tratament, ulterior o dată/6 - 12 luni în funcţie de particularităţile individuale ale pacientului.
* TSH - periodic
* Explorare imagistică prin rezonanţă magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obişnuite pentru managementul pacienţilor cu scleroză multiplă
* **Teriflunomidum**

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

* Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la iniţierea tratamentului între 0 - 5,5 şi la pacienţii cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spaţiu şi timp evidenţiate prin IRM cerebral şi spinal;
* se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacientii pediatrici, daca nu au raspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumab, dupa o analiza atenta beneficiu-risc

**Doză şi mod de administrare:**

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

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

* Copii şi adolescenţi cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.
* Copii şi adolescenţi cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.
* Copiii şi adolescenţii care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuţi la doza de 14 mg o dată pe zi.
* Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observaţii:

* Nu este necesară o perioadă de aşteptare atunci când se iniţiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;
* Se recomandă precauţie atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu natalizumab la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit al natalizumabului.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

* Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv numărătoarea diferenţiată a leucocitelor şi a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

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

Pentru procedura de eliminare accelerate (se foloseste în cazul femeilor tratate cu teriflunomidă care intenţionează să rămână gravide):

* Se administrează colestiramină - 8 g de 3 ori pe zi, timp de 11 zile, sau se poate utiliza colestiramină 4 g de 3 ori pe zi, în cazul în care colestiramina în doza de 8 g nu este bine tolerată;
* Alternativ, se administrează pulbere de cărbune activat - 50 g la fiecare 12 ore, timp de 11 zile;
* Se vor verifica concentraţiile plasmatice prin două determinări repetate, la interval de 14 zile, şi se va respecta un interval de minim 1,5 luni între prima concentraţie plasmatică mai mică de 0,02 mg/l şi momentul unei concepţii planificate.
* **Natalizumab**

**Indicaţia terapeutică**

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

* Pacienții cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare, sau
* Pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu gadoliniu la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

**Criterii de includere**

Indicaţii la iniţierea terapiei:

* Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi şi remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puţin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an şi cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puţin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) şi nu la scorul EDSS.
* Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluţie rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an şi cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidenţiate la IRM craniană, sau o creştere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).
* Copii cu Scleroza Multipla, ca medicatie de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au raspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicatie (doar atunci cand forma de boala este foarte activa de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic si imagistic).

**Doze şi mod de administrare:**

* 300 mg/doză, o administrare la 4 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.
* 300 mg/doza, o administrare la 6 saptamani in perfuzie i.v. cu durata de 1 ora.
* 300 mg/doza sc. sub forma a 2 injecții de 150 mg la 30 min interval în locuri distincte de injectare

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

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

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

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

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

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

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

**Contraindicații**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
* Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).
* La pacienții cu risc crescut de infecții produse de germeni condiționat patogeni, inclusiv pacienții imunocompromiși (incluzându-i pe cei cărora li se administrează în mod curent tratamente imunosupresoare sau cei imunocompromiși prin tratamente anterioare).
* Asocierea cu alte TMB.
* Malignități active cunoscute, cu excepția pacienților cu carcinom bazocelular cutanat.

Observaţii:

* Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la iniţierea tratamentului;
* Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de iniţierea tratamentului, la 2 ani după iniţierea tratamentului, sau ori de câte ori situaţia clinică şi/sau imagistică o impune; la cei cu index iniţial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;
* Monitorizarea clinică, biologică şi imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacţiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:
* leucoencefalopatie multifocală progresivă;
* infecţii, în special cu germeni condiţionat patogeni;
* insuficienţă hepatică;
* reacţii de hipersensibilitate.
* Dacă o femeie devine gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, trebuie avută în vedere întreruperea medicamentului. O evaluare a raportului beneficiu/risc în cazul utilizării acestui medicament în timpul sarcinii trebuie să ia în considerare starea clinică a pacientei și posibila revenire a activității bolii după oprirea medicamentului.
* După 2 ani, continuarea tratamentului trebuie avută în vedere numai după o reevaluare a potențialului de beneficiu și risc. Pacienții trebuie să fie informați din nou cu privire la factorii de risc pentru LMP, cum sunt durata tratamentului, utilizarea unui medicament imunosupresor înainte de a li se administra medicamentul și prezența de anticorpi anti-virusul John Cunningham (JCV).
* Orice schimbare a căii de administrare a medicamentului trebuie să fie efectuată la 4 săptămâni de la administrarea dozei anterioare.
* Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, datorită lipsei datelor în cazul acestei populații.
* Siguranța și eficacitatea acestui medicament în asociere cu alte imunosupresoare și tratamente antineoplazice nu au fost pe deplin stabilite. Utilizarea simultană cu acest medicament a acestor medicamente poate crește riscul de infecții, inclusiv infecții produse de microbi condiționat patogeni și este contraindicată.
* Dacă se ia decizia de a opri tratamentul cu natalizumab, medicul trebuie să fie conștient că natalizumab rămâne în sânge și are efecte farmacodinamice (de exemplu, număr crescut al limfocitelor) timp de aproximativ 12 săptămâni după ultima doză. Începerea altor tratamente în acest interval determină expunerea concomitentă la natalizumab.
* **Alemtuzumabum**

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

**Indicaţii la iniţierea terapiei:**

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

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

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

**Doze şi mod de administrare:**

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranţei la pacienţi, de la iniţierea tratamentului şi până la 48 de luni după ultima perfuzie.

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

Terapia iniţială cu 2 cicluri de tratament:

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

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

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

Observaţii:

* Pacienţii eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicaţie înaintea administrării şi tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)
* La pacienţii cu SM trataţi recent cu beta-interferon şi/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de iniţierea tratamentului cu alemtuzumab; la pacienţii aflaţi anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă exista leucopenie se va aştepta până la normalizarea numărului de leucocite.
* Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu alemtuzumab, pentru a monitoriza apariţia semnelor precoce ale unei afecţiuni autoimune, inclusiv a purpurei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

**Siguranţă:**

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

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

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

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

**Indicaţii terapeutice la iniţierea terapiei**

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

**2.** Tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce priveşte durata bolii şi nivelul de dizabilitate şi cu caracteristici imagistice ale activităţii inflamatorii.

**Doza recomandată**

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

Premedicaţia pentru reacţiile asociale perfuziei

Următoarele două medicamente trebuie administrate înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP:

* metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;
* antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum; În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicaţie şi a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înaintea fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

**Doza iniţială**

Doza iniţială de 600 mg se administrează sub forma a două perfuzii intravenoase separate; prima perfuzie cu doza de 300 mg, urmată după 2 săptămâni de a doua perfuzie cu doza de 300 mg.

**Dozele ulterioare**

Ulterior, dozele următoare de Ocrelizumabum se administrează sub forma unei singure perfuzii intravenoase cu doza de 600 mg, la interval de 6 luni. Prima doză ulterioară de 600 mg trebuie administrată la şase luni după prima perfuzie cu doza iniţială. Trebuie menţinut un interval de minim 5 luni între administrarea dozelor de Ocrelizumabum.

Observaţii:

Înainte de administrarea perfuziei:

* Abordarea terapeutică a reacţiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacţiilor severe cum sunt reacţii asociate perfuziei (RAP) grave, reacţii de hipersensibilitate şi/sau reacţii anafilactice.
* Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumab. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte şi pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumab. Nu au fost incluşi în studii pacienţi cu antecedente de insuficienţă cardiacă congestivă (clasele III şi IV New York Heart Association).
* Premedicaţie: pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie pentru a reduce frecvenţa şi severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

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

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

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

După administrarea perfuziei:

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

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

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

**Indicaţie terapeutică**

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

* Pacienţi cu boală extrem de activă în ciuda administrării unei scheme complete şi adecvate de tratament, cu cel puţin un tratament de modificare a bolii sau
* Pacienţi cu scleroză multiplă recidivantă-remitentă severă, cu evoluţie rapidă, definită de 2 sau mai multe recidive care implică dizabilitate într-un an şi 1 sau mai multe leziuni cu captare de Gadolinium la RMN cranian sau o creştere semnificativă a leziunilor T2, comparativ cu cel mai recent RMN.

**Doza recomandată**

Doza recomandată de Fingolimodum este de o capsulă 0,5 mg administrată oral o dată pe zi.

La pacienţi copii şi adolescenţi (cu vârsta de 10 ani şi peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

* Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.
* Pacienţi copii şi adolescenţi cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.
* Pacienţii copii şi adolescenţi care încep tratamentul cu administrarea de capsule de 0,25 mg şi ulterior ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie să treacă la utilizarea de capsule de 0,5 mg.

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

Înaintea administrării primei doze

* efectuarea unui EKG iniţial înainte de administrarea primei doze de Fingolimod.
* efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimod
* efectuarea unor analize de laborator a funcţiei hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
* efectuarea unei examinări oftalmologice înaintea de începerea tratamentului cu Fingolimod la pacienţii cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.

Înainte de începerea tratamentului trebuie confirmat un rezultat negativ la testul de sarcină.

Într-un interval de maximum 6 ore după administrarea primei doze

* monitorizarea pacientului timp de 6 ore de la administrarea primei doze de Fingolimod pentru semne şi simptome ale bradicardiei, inclusiv verificări ale pulsului şi tensiunii arteriale la fiecare oră. Se recomandă monitorizarea continuă (în timp real) a EKG-ului;
* efectuarea unui EKG la sfârşitul perioadei de monitorizare de 6 ore.

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

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

**Recomandare pentru reiniţierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:**

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

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

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

Pacienţii copii şi adolescenţi care, crescand, depasesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg si trebuie să creasca doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiaşi urmăriri ca la iniţierea tratamentului.

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

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

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

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

* În absenţa simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:
* mai mari de 3 ori limita superioară a normalului (LSN), dar sub de 5 ori LSN, fără creşterea bilirubinemiei, trebuie instituită o monitorizare mai frecventă, incluzând bilirubinemie şi fosfatază alcalină.
* de minimum 5 ori LSN sau de minimum 3 ori LSN, în asociere cu orice creştere a bilirubinemiei, trebuie întreruptă administrarea fingolimod. Dacă valorile plasmatice revin la normal, poate fi reluată administrarea fingolimod pe baza unei atente evaluări a raportului beneficiu/risc privind pacientul.
* În prezenţa simptomelor clinice care sugerează o disfuncţie hepatică:
* valorile enzimelor hepatice şi ale bilirubinei trebuie verificate prompt şi administrarea fingolimod trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă

**Contraindicaţii**

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

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

**Indicaţie terapeutică**

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

**Doza recomandată**

Doza iniţială este de 120 mg de două ori pe zi. După 7 zile, doza trebuie crescută până la doza de întreţinere recomandată, de 240 mg de două ori pe zi.

Dacă un pacient omite o doză, nu trebuie administrată o doză dublă. Pacientul poate lua doza omisă numai dacă se lasă un interval de 4 ore între doze. În caz contrar, pacientul trebuie să aştepte până la următoarea doză programată.

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

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

**Grupe speciale de pacienţi**

*Vârstnici*

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

*Insuficienţă renală şi hepatică*

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

**Contraindicaţii**

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

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

**Indicaţie terapeutică**

Cladribina este indicată pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu scleroză multiplă (SM) recurentă foarte activă, definită prin caracteristici clinice sau imagistice.

**Doza recomandată**

Doza cumulativă recomandată de cladribină este de 3,5 mg/kg greutate corporală pe parcursul a 2 ani, administrată într-un ciclu de tratament a 1,75 mg/kg pe an. Fiecare ciclu de tratament constă din 2 săptămâni de tratament, una la începutul primei luni şi una la începutul celei de-a doua luni a anului de tratament respectiv. Fiecare săptămână de tratament constă din 4 sau 5 zile în care pacientului i se administrează 10 mg sau 20 mg (unul sau două comprimate) sub forma unei doze zilnice unice, în funcţie de greutatea corporală.

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

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

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

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |
|  | Interval de valori ale greutatii | Doza în mg (numar de comprimate de 10 mg) per saptamana de tratament | | | |
|  | kg | Saptamana 1 de tratament | | Saptamana 2 de tratament | |
|  | doza | Ambalaje de utilizat | Doza | Ambalaje de utilizat |
|  | 40 până la < 50 | 40 mg (4 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate | 40 mg (4 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate |
|  | 50 pana la < 60 | 50 mg (5 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat | 50 mg (5 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat |
|  | 60 pana la < 70 | 60 mg (6 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat | 60 mg (6 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat |
|  | 70 pana la < 80 | 70 mg (7 comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat | 70 mg comprimate) | 1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat |
|  | 80 pana la < 90 | 80 mg (8 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate | 80 mg (8 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate |
|  | 90 pana la < 100 | 90 mg (9 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat | 90 mg (9 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat |
|  | 100 pana la < 110 | 100 mg (10 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat | 100 mg (10 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat |
|  | 110 si peste | 100 mg (10 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat | 100 mg (10 comprimate) | 2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat |

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  | Numar total de comprimate/saptamana | Ziua 1 | Ziua 2 | Ziua 3 | Ziua 4 | Ziua 5 |
|  | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
|  | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|  | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
|  | 7 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
|  | 8 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 |
|  | 9 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 |
|  | 10 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Se recomandă ca dozele zilnice de cladribină din fiecare săptămână de tratament să fie luate la interval de 24 ore, la aproximativ aceeaşi oră în fiecare zi. Dacă o doză zilnică constă din două comprimate, ambele comprimate trebuie luate ca o doză unică.

O doză omisă nu trebuie luată împreună cu următoarea doză programată în ziua următoare. În cazul unei doze omise, pacientul trebuie să ia doza omisă în ziua următoare şi să prelungească numărul de zile din acea săptămână de tratament. Dacă sunt omise două doze consecutive, se aplică aceeaşi regulă şi numărul de zile din săptămâna de tratament se prelungeşte cu două zile.

**Criterii pentru iniţierea şi continuarea tratamentului**

Numărul de limfocite trebuie să fie:

* în limite normale înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 1,
* cel puţin 800 celule/mm3 înaintea iniţierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

Dacă este necesar, ciclul de tratament din anul 2 poate fi amânat timp de până la 6 luni pentru a permite recuperarea limfocitelor. Dacă această recuperare durează mai mult de 6 luni, pacientului nu trebuie să i se mai administreze cladribină. Distribuţia dozei totale pe o perioadă de 2 ani de tratament trebuie realizată conform RCP produs.

**Grupe speciale de pacienţi**

*Insuficienţă renală*

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

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

*Insuficienţă hepatică*

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

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

*Vârstnici*

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

**Contraindicaţii**

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

**Indicaţie terapeutica**

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

**Doze şi mod de administrare**

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

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

**Iniţierea tratamentului**

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

Tratamentul se iniţiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 şi 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 şi 1,25 mg siponimod în ziua 5. Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineata, cu sau fără alimente

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienţii cu genotip CYP2C9\*3\*3.

**Schema de iniţiere a tratamentului cu siponimod**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  | Pachet/kit de titrare Ziua | Doză siponimod | Număr de comprimate de 0,25 mg |
|  | Ziua 1 | 0,25 mg | 1 comprimat |
|  | Ziua 2 | 0,25 mg | 1 comprimat |
|  | Ziua 3 | 0,5 mg | 2 comprimate |
|  | Ziua 4 | 0,75 mg | 3 comprimate |
|  | Ziua 5 | 1,25 mg | 5 comprimate |

**Tratamentul de întreţinere**

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

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

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

**Doză(e) omisă(e)**

Doză omisă în timpul perioadei de iniţiere a tratamentului

În primele 6 zile de tratament, dacă este omisă o doză de titrare într-o zi, tratamentul trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

Doză(e) omisă(e) după ziua 6

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în următoarea zi, fără a dubla doza.

Dacă tratamentul de întreţinere este întrerupt timp de 4 sau mai multe doze zilnice consecutive, siponimod trebuie reînceput cu un nou pachet/kit de titrare.

**Grupe speciale de pacienţi**

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

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

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

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

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

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

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

Se efectuează o evaluare oftalmologică înainte de iniţierea terapiei şi de evaluările de monitorizare în timpul administrării terapiei la pacienţii cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană existentă/coexistentă. Se recomandă efectuarea unei evaluări oftalmologice la 3-4 luni de la începerea tratamentului cu siponimod. Se instruieşte pacientul să raporteze tulburările de vedere în orice moment în timpul administrării terapiei cu siponimod. Nu se va începe administrarea tratamentului cu siponimod la pacienţii cu edem macular înainte de rezolvarea acestuia.

Înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod, se vor efectua analize ale funcţiei hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu siponimod, pacienţii dezvoltă simptome care sugerează o disfuncţie hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

Se vor efectua examinări cutanate înainte de iniţierea tratamentului şi, ulterior, la intervale de 6 până la 12 luni.

**Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de siponimod**, ca măsură de precauţie pentru depistarea de semne şi simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienţii cu următoarele afecţiuni cardiace:

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

La aceşti pacienţi, se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (EKG) înainte de administrarea dozei şi la sfârşitul perioadei de observaţie. Dacă apar bradiaritmie post-dozare sau simptome asociate conducerii cardiace sau dacă examenul EKG la 6 ore post-doză arată un nou debut de bloc AV de gradul II sau mai mare QTc ≥500 msec, trebuie început un tratament adecvat şi monitorizarea trebuie continuată până la rezolvarea simptomelor/ameliorarea rezultatelor. Dacă este necesar tratament farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte şi trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

**Pe durata tratamentului cu siponimod trebuie monitorizate:** hemoleucograma, funcţia hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienţi selectaţi), cardiologică (pacienţi selectaţi). Se vor monitoriza atent toţi pacienţii pentru identificarea semnelor şi simptomelor infecţiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecţii virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) şi alte infecţii oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite < 0,2 x 109/l trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat < 0,2 x 109/l la un pacient caruia i s-a administrat deja siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu siponimod până când nivelul atinge valoarea de 0,6 x 109/l, moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării siponimod.

**Administrarea concomitentă cu terapii antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare:** Terapiile antineoplazice, imunomodulatoare sau imunosupresoare (inclusiv corticosteroizi) concomitente tratamentului cu siponimod trebuie administrate cu precauţie din cauza riscului apariţiei unor efecte aditive asupra sistemului imunitar pe durata unei astfel de terapii. Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzmab dacă beneficiile tratamentului nu depăşesc în mod clar riscurile pentru pacientul în cauză. Terapia cu siponimod se poate începe fără pauză după tratamentul cu interferon beta sau glatiramer acetat, dacă parametrii biologici sunt în limite normale.

**Contraindicaţii:**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau alune, soia sau la oricare dintre excipienţi
* Sindrom imunodeficitar.
* Antecedente de leucoencefalopatie multifocală progresivă sau meningită criptococică.
* Neoplazii active.
* Insuficienţă hepatică severă (clasa C Child-Pugh).
* Pacienţi care, în ultimele 6 luni au prezentat infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT), insuficienţă cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficienţă cardiacă New York Heart Association (NYHA) clasa III/IV.
* Pacienţi cu antecedente de bloc atrioventricular (AV) bloc AV de gradul II de tip II Mobitz, bloc AV de gradul III, bloc cardiac sino-atrial sau sindromul sinusului bolnav, dacă aceştia nu au stimulator cardiac.
* Pacienţi homozigoţi pentru genotipul CYP2C9\*3 (CYP2C9\*3\*3).
* În timpul sarcinii şi la femeile cu potenţial fertil care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

**Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:**

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătăţire plasmatică şi modul de acţiune ale celuilalt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariţia unei reacţii imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de iniţierea tratamentului cu siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacţie imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor şi duratei efectelor imunosupresoare ale alemtuzumab descrise în informaţiile privind medicamentul, nu se recomandă iniţierea tratamentului cu siponimod după alemtuzumab. În general, administrarea siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

**Oprirea tratamentului**

Rar a fost raportată exacerbarea severă a bolii, inclusiv recidiva bolii, după întreruperea unui alt modulator al receptorilor S1P. Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbării severe a bolii după oprirea administrării siponimod. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semne relevante ale unei posibile exacerbări sau revenirea activităţii intense a bolii la întreruperea definitivă a siponimod şi trebuie instituit tratament adecvat după cum este necesar. După oprirea terapiei cu siponimod, acesta rămâne în sânge timp de până la 10 zile. Începerea altor tratamente în acest interval va duce la expunerea concomitentă la siponimod. La vasta majoritate (90%) a pacienţilor cu SPMS, numărul de limfocite revine la normal în interval de 10 zile de la întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, efectele farmacodinamice reziduale, cum sunt scăderea numărului de limfocite, pot persista timp de până la 3-4 săptămâni de la administrarea ultimei doze. Utilizarea imunosupresoarelor în această perioadă poate duce la un efect suplimentar asupra sistemului imunitar şi, prin urmare, trebuie procedat cu precauţie timp de 3 până la 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze.

**Vaccinarea:**

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

**ANEXA Nr. 1**

**Alemtuzumab - criterii de selecţie, pregătire, administrare şi monitorizare a tratamentulu**

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

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab | | Calendar | | | | |
| Ziua 1 tratament | Ziua 2 tratament | Ziua 3 tratament | La 30 zile post tratament | La 120 zile post tratament |
| Tratamentul prealabil pentru reacţii asociate cu administrarea perfuziei | Cu puţin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienţilor trebuie să li se administreze premedicaţie cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent). | X | X | X |  |  |
| De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice şi/sau antipiretice. | X | X | X |  |  |
| Profilaxia cu un medicament antiherpetic administrat oral | Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi, începând din prima zi de tratament şi ulterior, timp de cel puţin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab. | X | X | X | X |  |
| Sarcină şi contracepţie | Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepţie în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab şi ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament. | X |  |  |  |  |
| Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potenţial justifică riscul posibil pentru făt. | X |  |  |  |  |
| Regimul alimentar | Se recomandă ca pacienţii să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi şi produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului şi timp de cel puţin o lună după încheierea tratamentului. | X |  |  |  |  |

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

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15 cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1, TOCILIZUMABUM\*\*1, GOLIMUMABUM\*\*1** **se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 15, cod (L039M): ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ SI BOALA STILL (FORME CU DEBUT JUVENIL SI LA ADULT) - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1, TOCILIZUMABUM\*\*1, GOLIMUMABUM\*\*1, ANAKINRA\*\*1**

**Introducere**

Artrita idiopatică juvenilă (AIJ) reprezintă un grup heterogen de afecţiuni caracterizate prin durere, tumefiere şi limitarea mobilităţii articulaţiilor, persistente în timp. În formele sale severe, AIJ determină întârzierea creşterii, deformări articulare, complicaţii oculare şi dizabilitate permanentă. O proporţie însemnată a copiilor dezvoltă distrugeri articulare care necesită endoprotezare precoce. Prevalenţa AIJ în populația caucaziană este estimată la 32,6 cazuri la 100.000 copii cu varsta 0-16 ani. Incidența bolii dupa diferitele studii variază larg intre 3,8-400 cazuri la 100.000 copii.

Boala Still este o afecțiune reumatică inflamatorie severă, ce afectează atât copiii sub forma artritei idiopatice juvenile sistemice, cât si adulții, sub forma de boala Still a adultului.

Obiectivele terapiei constau în: controlul inflamaţiei, reducerea distrugerilor articulare, prevenirea handicapului funcţional şi ameliorarea calităţii vieţii.

**I. Definirea formelor de boala ce pot beneficia de tratament biologic conform clasificării ILAR și ghidurilor ACR**

**1. Forma oligoarticulară:** 1-4 articulații afectate in primele 6 luni de la debut; poate fi persistentă (maxim 4 articulații afectate în evoluție) sau extinsă (mai mult de 4 articulații afectate după primele 6 luni de evoluție).

**2. Forma poliarticulară**

**a.** Forma poliarticulară cu FR negativ

Artrita care afectează 5 sau mai multe articulații în primele 6 luni de evoluție și o determinare de FR este negativă.

**b**. Forma poliarticulară cu FR pozitiv

Artrita care afecteaza 5 sau mai multe articulații in primele 6 luni de evoluție și la care 2 sau mai multe determinari de FR în primele 6 luni (la distanță de 3 luni una de cealaltă) au fost pozitive.

**3. Artrita asociata entezitei**: prezenţa artritei şi a entezitei respectiv artrita sau entezita însoţite de cel puţin două dintre următoarele:

* artrita la un băiat cu vârsta peste 6 ani;
* sensibilitate a articulaţiilor sacroiliace şi/sau dureri lombo-sacrale de tip inflamator şi imagistică sugestivă
* antigenul HLA-B27 prezent
* uveita anterioară acută simptomatică
* antecedente heredo-colaterale (spondilită anchilozantă, artrită cu entezită, sacroiliită, boala inflamatoare intestinală, sindrom Reiter, uveita anterioară acută) la o rudă de gradul întâi.

**4. Artrita psoriazică**: artrită şi psoriazis, sau artrita şi cel puţin două dintre următoarele: dactilită, unghii "înţepate", onicoliză, psoriazis la o rudă de gradul întâi.

**5. Forma sistemică :** artrită/artralgii la una sau mai multe articulaţii însoţită sau precedată de febră timp de minimum 2 săptămâni şi însoţită de una sau mai multe dintre următoarele manifestări sistemice:

* erupţie eritematoasă fugace;
* adenomegalii multiple;
* hepatomegalie şi/sau splenomegalie;
* serozită (pericardită, pleurită şi/sau peritonită).

În categoria 5 se vor include şi cazurile cu febră şi cel puţin 2 manifestări sistemice persistente şi care nu prezintă artrită activă la momentul ultimei evaluări.

Conform primului principiu general din cadrul Recomandărilor EULAR/PReS 2023 privind diagnosticul și managementul artritei idiopatice juvenile sistemice și bolii Still a adultului, AIJ sistemică și boala Still a adultului reprezintă aceeași boală, și trebuie desemnate de același nume unic, boala Still.

Pentru a facilita stabilirea diagnosticului și inițierea precoce a tratamentului, EULAR/PReS recomandă utilizarea definițiilor operaționale în vederea identificării pacienților cu boală Still:

* Febra prezintă temperaturi ≥ 39°C cu o durată de cel puțin 7 zile.
* Rashul este tranzitoriu, coincide cu ascensiunile febrile și este prezent, de obicei, la nivelul trunchiului. Acesta este tipic eritematos (culoare roz somonată), dar alte rashuri (e.g. urticarial) pot fi în concordanță cu diagnosticul.
* Afectarea musculoscheletală este frecvent prezentă, manifestându-se prin artralgii/mialgii; Prezența artritei susține diagnosticul, dar nu este obligatorie și poate apărea ulterior.
* Sindromul inflamator important este tipic exprimat prin leucocitoză cu neutrofilie, niveluri crescute ale CRP seric și feritinei.

1. **Criterii de includere a pacienţilor cu artrită idiopatică juvenilă și boala Still în tratamentul biologic cu blocanţi de TNFα (etanercept, adalimumab, golimumab), abatacept, tocilizumab, anakinra.** 
   1. **Vârstă şi greutate:**
   2. pacienți cu vârsta între 1-18 ani pentru tocilizumab cu administrare subcutanată;
   3. pacienți cu vârsta între 2-18 ani pentru etanercept, adalimumab cu administrare subcutanata și tocilizumab administrat intravenos;
   4. pacienți cu vârstă între 6-18 ani pentru abatacept de administrare intravenoasă și 2-17 ani pentru abatacept de administrare subcutanată;
   5. pacienți cu greutate de cel puțin 40 kg pentru golimumab.
   6. pacienți cu vârsta de minim 8 luni și greutate corporală de cel puțin 10 kg pentru anakinra (inclusiv adulți cu boala Still)
   7. **Prezenţa uneia dintre formele active de boală**

Se defineşte ca artrită activă: tumefierea sau, dacă tumefierea nu este prezentă, limitarea mişcării însoţită de durere pasivă (sensibilitate la palpare) şi/sau activă (durere la mobilizare) însoțită de sindrom inflamator (valori crescute VSH, CRP cantitativ) asociate sau nu cu alte modificari imuno-serologice sugestive.

* 1. **Indicațiile terapiei biologice în artrita idiopatica juvenilă și boala Still**

Terapia remisivă convențională în AIJ constă în :

* + - antiinflamatoare non-steroidiene (AINS);
    - corticoterapie intraarticulară (preferabil triamcinolon hexacetonid) 10-40 mg/doză în funcție de vârsta copilului și de mărimea articulației afectate;
    - corticoterapie sistemică (în doza minimă eficientă și pe durată cat mai scurtă în vederea prevenirii efectelor adverse);
    - Metotrexat (0,3-0,6 mg/kg/săptămână echivalent cu 10-15 mg/mp/săptămână fără a depăşi doza de 20 mg/săptămână (doza adultului);
    - Sulfasalazină în doză de 30-50 mg/kg/zi (maxim 2 grame/zi);
    - Altele- Hidroxicloroquine,,Ciclosporina, Azathioprina, Ciclofosfamida.

Constituie indicații generale de terapie biologică:

* + - Persistenţa unei forme active de boala necontrolata de tratamentul cu remisive conventionale.
    - Apariția reacţiilor adverse inacceptabile la tratamentul remisiv convențional.
    - Situația in care boala nu poate fi controlată decât prin corticoterapie generală cu doze care expun copilul la reacţii adverse inacceptabile (peste 0,25 mg/kg/24 ore echivalent prednison) sau durata corticoterapiei peste 3 luni (indiferent de doză).
    - Absența obținerii controlului sub terapie remisivă cu MTX sau Sulfalazina timp de minim 6 săptămâni.
    - Pacienții cu boala Still (incluzând artrita juvenilă idiopatică sistemică -AIJS și boala Still cu debut la vârstă adultă) care prezintă o activitate continuă, moderată/crescută a bolii în ciuda tratamentului cu antiinflamatoare nonsteroidiene sau glucocorticoizi administrati pe o perioada de maxim 4 săptămâni, cu condiția unei toleranțe bune. Conform recomandărilor EULAR/PReS 2023 cele mai bune rezultate se obțin în cazul inițierii precoce a terapiei biologice.

**Pot beneficia de terapie biologică urmatoarele forme de boală:**

* Oligoartrita fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională (cortizon intraarticular și/sau remisive non-biologice) sau cu intoleranță la aceasta (recomandare ACR 2021).
* Forma poliarticulară FR pozitivă sau FR negativă fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta. Conform ACR 2019 terapia biologică poate fi luată în considerare ca și terapie inițială la pacienți cu factori de risc (forma seropozitivă, afectarea coloanei cervicale sau a articulațiilor coxofemurale si criterii biologice) și cu activitate înaltă (cJADAS > 5).
* Artrita asociata entezitei fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.
* Artrita psoriazică fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.
* Artrita sistemică fără manifestări articulare – cât mai precoce dupa stabilirea diagnosticului (recomandare ACR 2021); la cazurile cu artrită sistemică avand asociate manifestari articulare se recomandă terapie inițială cu metotrexat timp de minim 6 săptămâni, terapia biologică fiind indicată în cazurile fără răspuns adecvat la terapie remisivă convențională sau cu intoleranță la aceasta.
* Orice forma de artrită activă asociată cu uveită activă (pentru uveita asociată AIJ se va consulta protocolul specific).
  1. **Condiții necesare pentru inițierea terapiei biologice**

1. Existența unei indicații de terapie biologică în conformitate cu punctul II.3 al prezentului protocol.
2. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute ale terapiilor biologice:

* infecţii active concomitente (inclusiv infecția TB și cu virusurile hepatitice B și C);
* malignitate prezentă sau în antecedente, cu excepţia cazurilor în care tratamentul biologic este avizat de medicul oncolog;
* primele 4 săptămâni după vaccinare cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate (contraindicaţie temporară);

Confirmarea absenţei infecţiei TB şi cu virusurile hepatitice B şi C.

Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice cuprinde:

1. **Tuberculoza**

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu AIJ/boala Still de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condiţiile riscului epidemiologic mare al acestei populaţii. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară (după caz) şi teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienţii testaţi pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT)≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniţia după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). La pacienţii care au avut teste iniţiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an.

Pentru detalii legate de definirea pacienţilor cu risc crescut şi a conduitei de urmat, precum şi a situaţiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

1. **Hepatitele virale**

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

Decizia de iniţiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică şi virusologică) a pacientului şi va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AIJ/bolii Still poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

1. **Schema terapeutică cu agenţi biologici**

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

Alegerea terapiei biologice se va face ţinând seama de formă de boală, particularităţile pacientului şi criteriile de excludere şi contraindicaţiile fiecărui produs în parte.

1. **Tratamentul cu adalimumab (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat este indicat:

* În tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma poliarticulară**, la pacienţi cu vârsta de 2 ani şi peste, atunci când răspunsul la unul sau mai multe medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) a fost inadecvat.

Doza de adalimumab recomandată este:

* + pentru pacienţii cu greutate între 10 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni,
  + pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.
* În tratamentul **artritei asociate entezitei** la pacienţi cu vârsta de 6 ani şi peste, care nu au avut un răspuns adecvat la tratamentul convenţional (DMARDs) sau care au contraindicaţie majoră la acest tratament.

Doza de adalimumab recomandată este:

* + pentru pacienţii cu greutate între 15 kg până la < 30 kg doza este de 20 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni
  + pentru pacienţii cu greutate egală sau > 30 kg doza este de 40 mg administrată injectabil subcutanat la două săptămâni.

În formele de artrită asociată entezitei şi cu prezenţa sacroiliitei active evidenţiată IRM, la pacienţii nonresponderi la DMARD convenţional sintetic (MTX sau SSZ), adalimumab se poate administra în monoterapie.

1. **Tratamentul cu etanercept (biosimilar şi original)** în asociere cu metotrexat se administrează la:

* pacienţii diagnosticaţi cu **AIJ poliarticulară cu factor reumatoid pozitiv sau negativ şi oligoartrite extinse** la copii şi adolescenţi cu vârste peste 2 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic;
* tratamentul **artritei psoriazice** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic;
* tratamentul **artritei asociate entezitei** la adolescenţi începând cu vârsta de 12 ani care au prezentat un răspuns necorespunzător la tratamentul cu DMARDs convenţional sintetic.

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

Doza de etanercept recomandată este:

* 0,4 mg/kg (până la un maximum de 25 mg per doză), administrată de două ori pe săptămână sub formă de injecţie subcutanată, cu un interval de 3 - 4 zile între doze, sau
* 0,8 mg/kg (până la un maximum de 50 mg pe doză) administrată o dată pe săptămână.

Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare la pacienţii care nu prezintă niciun răspuns după 4 luni. Etanercept se poate administra în regim de monoterapie în formele de artrită asociată cu entezită cu prezenţa sacroileitei evidenţiată IRM.

1. **Tratamentul cu abatacept** în asociere cu metotrexat este indicat la pacienţii cu **AIJ poliarticulară cu FR pozitiv sau FR negativ care nu au răspuns la cel puţin un blocant TNF**.

* Doza recomandată pentru administrarea în perfuzie intravenoasa la copii între 6-17 ani este:
* 10 mg/kg la pacienţii cu greutate corporală mai mică de 75 kg, calculată pe baza greutăţii corporale a pacientului la fiecare administrare.
* La copiii şi adolescenţii cu greutate corporală de 75 kg sau mai mare, abatacept se va administra respectând schema terapeutică cu dozele recomandate pentru adulţi, respectiv 750 mg pentru greutatea 75-100 kg și 1000 mg pentru greutate peste 100 kg, fără a se depăşi o doză maximă de 1000 mg.

Abatacept se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute. După administrarea iniţială, abatacept trebuie administrat la 2 şi la 4 săptămâni după prima perfuzie şi la interval de 4 săptămâni după aceea.

* Doza recomandată pentru administrare subcutanată (soluție injectabilă în seringă preumplută) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani trebuie inițiată fără o doză de încărcare intravenoasă și administrată utilizând dozele următoare:
* 50 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate 10-25 kg
* 87,5 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate 25-50 kg
* 125 mg doză unică săptămânală pentru pacienți cu greutate de 50 kg sau peste.

1. **Tratamentul cu tocilizumab** în asociere cu metotrexat este indicat:
   * în tratamentul **artritei juvenile idiopatice, forma sistemică** la pacienții care au avut un răspuns inadecvat la tratamentele anterioare cu AINS și corticosteroizi sistemici. În forma sistemică tocilizumab cu administrare subcutanată poate fi administrat pacienților cu vârstă mai mare de 1 an și greutate de cel puțin 10 kg, iar tocilizumab cu administrare intravenoasă poate fi folosit la pacienții cu vârste mai mari de 2 ani.
   * în tratamentul **artritei idiopatice juvenile, forma poliarticulară** (cu factor reumatoid pozitiv sau negativ) și **forma oligoarticulară extinsă**, la pacienți cu vârste mai mari de 2 ani și care au avut un răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu metotrexat.

**Doze şi mod de administrare:**

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma sistemică

1. Intravenos:
   * pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 12 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.
   * pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 2 săptămâni.
2. Subcutanat
   * pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.
   * pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată pe săptămână.

Pentru pacienții cu artrită idiopatică juvenilă forma poliarticulară

1. Intravenos:
   * pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este 10 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.
   * pacienți cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 8 mg/kgc administrat în perfuzie endovenoasă o dată la 4 săptămâni.
2. Subcutanat
   * pacienți cu greutate mai mică de 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 3 săptămâni.
   * pacienţii cu greutate mai mare sau egală cu 30 kg: doza este de 162 mg, administrată subcutanat o dată la fiecare 2 săptămâni.

Dozele de tocilizumab intravenos se calculează la fiecare administrare și se ajustează în funcție de greutatea corporală.

Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapieîn cazul intoleranţei la metotrexat. Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea pentru tocilizumab administrat intravenos la copii cu vârsta sub 2 ani și pentru tocilizumab administrat subcutanat la copii cu vârsta sub 1 an și/sau greutatea mai mică de 10 kg.

1. **Tratamentul cu golimumab** se indică în asociere cu metotrexat la pacienţii cu formă poliarticulară de AIJ care au prezentat răspuns inadecvat la tratamentul anterior cu MTX. Golimumab 50 mg se administrează sub formă de injecţie subcutanată o dată pe lună, la aceeaşi dată în fiecare lună, pentru copii cu o greutate corporală de cel puţin 40 kg.
2. **Tratamentul cu anakinra** este indicat la adulți, adolescenți, copii și sugari cu vârsta de 8 luni și peste, cu o greutate corporală de 10 kg sau peste - pentru tratamentul bolii Still, inclusiv artrită juvenilă idiopatică sistemică (AJIS) și boala Still cu debut la vârsta adultă (BSVA), cu caracteristici sistemice active de activitate moderată până la crescută a bolii sau la pacienții cu activitate continuă a bolii după tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau glucocorticoizi.

Anakinra poate fi administrat în monoterapie sau în asociere cu alte antiinflamatoare și medicamente antireumatice modificatoare ale bolii (DMARD).

Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de minim 50 kg este de 100 mg/zi administrată prin injecție subcutanată. Doza trebuie administrată aproximativ la aceeaşi oră în fiecare zi.

La copiii cu greutatea sub 50 kg doza se stabilește în funcție de greutatea corporală, cu o doză inițială de 1-2 mg/kg/zi. La copiii cu răspuns inadecvat doza poate fi crescută până la 4 mg/kg/zi. Răspunsul la tratament trebuie evaluat după 1 lună. În caz de manifestări sistemice persistente, doza poate fi ajustată la copii sau medicul curant trebuie să reevalueze continuarea tratamentului cu anakinra.

1. **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu agenţi biologici**

Pe baza evoluţiei scorurilor din sistemul ACR: număr total de articulaţii afectate, scara vizuală analogă/pacient (SVAp), scara vizuală analogă/medic (SVAm), VSH şi CRP cantitativ, chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitățile sale funcționale (CHAQ).

1. Definirea ameliorării:
   1. > 30% reducere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);
   2. > 30% creştere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii.
2. Definirea agravării (puseului):
   1. > 30% creştere a scorului în cel puţin 3 din cele 5 criterii şi (eventual);
   2. > 30% reducere a scorului în nu mai mult decât unul dintre cele 5 criterii sau
   3. cel puţin 2 articulaţii rămase active.

Pentru tratamentul bolii Still (inclusiv artrita juvenilă idiopatică sistemică și boala Still cu debut la vârsta adultă), conform recomandărilor EULAR/PReS 2023, obiectivul terapeutic este obținerea statusului de boală clinic inactivă (BCI), definită ca absența simptomelor legate de Still și valori normale ale testelor de inflamație (VSH, PCR). Remisiunea este definită ca o perioadă de cel puțin 6 luni de BCI. Suplimentar sunt utilizate urmatoarele ținte intermediare:

* în ziua 7: rezoluția febrei și scăderea PCR cu > 50% ;
* în săptămâna 4: absența febrei, reducerea numărului de articulații active cu > 50%, PCR normală și evaluarea medicului și a pacientului/părintelui sub 20 pe un VAS între 0-100;
* la 3 luni: BCI cu glucocorticoizi la o doză mai mica de 0,1mg/kg/zi (pentru adulți) și 0,2 mg/kg/zi(pentru copii);
* la 6 luni: BCI fără glucocorticoizi.

Complicații severe/amenințătoare de viață, incluzând sindromul de activare macrofagică, sindromul antifosfolipidic sever/catastrofal și afectarea pulmonară pot apărea oricand pe parcursul bolii Still și necesită o monitorizare atentă a evoluției bolii.

Tapering-ul (de obicei prin prelungirea progresiva a intervalului între administrări), urmat eventual de întreruperea terapiei biologice, pot fi luate în considerare, cu prudență și numai după obținerea acordului informat al pacientului sau pentru pacienții pediatrici al părintelui sau tutorelui legal, în cazul pacienților care după oprirea terapiei cu corticosteroizi mențin un control bun al bolii, exprimat printr-un status de “boală clinic inactivă” cu o durata de cel puțin 3 - 6 luni, sau ulterior de remisiune. Tapering-ul se va realiza progresiv, (în trepte în etape de câteva luni 3-6 luni), cu prudență și va ține cont de caracteristicile bolii, severitatea acesteia și răspunsul la tratament, precum si de riscul de recădere.

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

Ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu părinţii sau tutorele legal, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic, în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat prin spațierea administrării, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic cu pacientul/părintele/tutorele legal şi semnarea unui consimţământ informat.

1. **Criterii de excludere din tratamentul cu agenţi biologici a pacienţilor:**

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicaţii pentru acestea:**

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice:

* pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant;
* tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu tuberculoză activă, infecţii active cu VHB şi utilizat cu prudenţă la cei cu infecţie cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situaţii de infecţie virală B sau C decizia de iniţiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;
* antecedente de hipersensibilitate la substanţele active, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
* sarcina/alăptarea; la pacienţii de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepţiei împreună cu medicul curant şi medicul de obstetrică-ginecologie;
* pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
* administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
* afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;
* orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP al fiecărui produs;
* lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
* pierderea calităţii de asigurat;
* în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

1. Criterii particulare:

* pentru agenţii anti-TNFα: pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV); pacienţi cu lupus sau sindroame lupus - like
* pentru anakinra: pacienți cu insuficienţă renală severă (CLcr < 30 ml/minut), neutropenie (NAN<1,5 x 109/l), AST/ALT ≥1,5 x limita maximă normală.

**Precauţii**

* 1. Vaccinări.

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

Înaintea iniţierii tratamentului biologic, bolnavii vor fi complet vaccinaţi în prealabil, în acord cu schemele de vaccinare din programele naţionale. În plus se vor efectua vaccinările antipneumococică (dacă nu a fost efectuată în schema de vaccinare a Ministerului Sănătății), anti-hepatită A şi anti-varicelă. Vaccinurile vii atenuate (antivaricelic, respectiv antirujeolic) se vor administra cu minim 4 săptămâni anterior iniţierii terapiei biologice.

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

În concordanţă cu recomandările EULAR se consideră având doze mari următoarele medicamente imunosupresoare şi cortizonice:

* + - * Puls-terapie cu metil-prednisolon;
      * corticoterapia în doze > 2 mg/kg/zi sau > 20 mg/zi mai mult de 14 zile;
      * MTX > 15 mg/mp/săpt (0,6 mg/kg/săpt);
      * sulfasalazina > 40 mg/kg/zi (peste 2 g/zi);
      * ciclosporina > 2,5 mg/kg/zi;
      * azatioprina > 1 - 3 mg/kg/zi;
      * ciclofosfamida > 0,5 - 2 mg/kg/zi;

În cazul în care - la momentul solicitării terapiei biologice - pacienţii se află deja în tratament cu doze mari de medicamente antireumatice modificatoare de boală (DMARDs) şi/sau doze mari de glucocorticoizi şi nu au efectuat vaccinarea completă pentru rujeolă şi/sau varicelă, medicul curant are la dispoziţie varianta scăderii timp de minim 2 - 3 săptămâni a dozelor imunosupresoare sub cele menţionate anterior şi efectuarea vaccinărilor restante după acest interval.

În situaţia în care schema de vaccinare obligatorie este incompletă şi/sau nu se poate face dovada vaccinărilor antipneumococică, antivaricelă şi antihepatită A, medicul curant are obligaţia de a aduce la cunoştinţa părintelui sau tutorelui legal al pacientului pediatric riscurile legate de terapia biologică la un pacient cu schemă incompletă de vaccinare. Părintele sau tutorele legal îşi va asuma în scris aceste riscuri.

* 1. Nu se vor administra concomitent două medicamente biologice.
  2. Pentru Anakinra se recomandă determinarea numărului de neutrofile înainte de începerea tratamentului, lunar în primele 6 luni de tratament şi trimestrial după aceea. La pacienţii care devin neutropenici (NAN < 1,5 x 109 /l), NAN trebuie monitorizat cu atenţie iar tratamentul cu Anakinra trebuie întrerupt.

1. **Medici curanţi şi medici prescriptori**

Medicul de specialitate (care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare), completează dosarul pacientului care conţine date despre:

* diagnosticul de artrită idiopatică juvenilă/boala Still după criteriile ACR confirmat într-un centru universitar;
* istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, evoluţie sub tratament, data iniţierii şi data opririi tratamentului);
* starea clinică (număr de articulaţii dureroase/tumefiate, redoare matinală, deficite funcţionale);
* scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient sau aparţinător, care este completată direct pe fişă, aceasta fiind semnată şi datată de către pacient, părinte sau tutorele legal;
* nivelul reactanţilor de fază acută a inflamaţiei (VSH, CRP cantitativ);
* chestionarul de evaluare a sănătății copilului privind abilitatile sale functionale (CHAQ);
* rezultatele testării QuantiFERON TB Gold Test (teste imunologice de tip IGRA ≥ interferon gamma release assay) sau a testării cutanate la tuberculină (TCT);
* rezultatele markerilor serologici pentru infecţiile cu virusuri hepatitice B şi C;
* recomandarea tratamentului cu agenţi biologici (justificare pentru iniţiere, continuare sau switch);
* avizul medicului pneumolog în cazul în care determinarea QuantiFERON TB sau a TCT este pozitivă;
* avizul medicului specialist în boli infecţioase sau gastroenterologie în cazul în care este pozitiv cel puţin un marker al infecţiei cu virusuri hepatitice.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul, părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului biologic, inclusiv asocierea tratamentului biologic cu DMARDs. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate, recomandandu-se ca datele sa fie introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient. Medicul curant va solicita pacientului, părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică, agentul biologic sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau pentru switch la cazurile pediatrice se impune certificarea intr-un centru universitar a diagnosticului, gradului de activitate al bolii şi a necesităţii instituirii/modificării tratamentului biologic de către:

* + un medic specialist pediatru cu dubla specialitate (pediatrie si reumatologie) sau
  + un medic specialist pediatru cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică sau reumatolog cu atestat de studii complementare în reumatologie pediatrică

Pentru boala Still cu debut la varsta adulta pentru iniţierea terapiei biologice se recomandă obţinerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (Bucureşti, Iaşi, Cluj, Târgu Mureş, Constanţa, Craiova, Timişoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii şi necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Prescripţia poate fi efectuată de către medicul de specialitate pediatrie sau reumatologie care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii în tratamentul ambulatoriu, cu sau fără contribuţie personală, pe bază de prescripţie medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum şi denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naţionale de sănătate, republicată, cu modificările și completările ulterioare.”