**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 341 se introduc șase noi poziții, pozițiile 342 - 347, cu următorul cuprins:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
| 342 | B02BD02 | TUROCTOCOG ALFA PEGOL |
| 343 | L01FD04 | TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM |
| 344 | L01XX41 | ERIBULINUM |
| 345 | N05AX15 | CARIPRAZINUM |
| 346 | N06AX26 | VORTIOXETINUM |
| 347 | N06AX27 | ESKETAMINUM |

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15 cod (A021E): DCI ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 15 cod (A021E): DCI ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)**

**I. Indicație**

Tratamentul tulburărilor senzitive din polineuropatia diabetică.

**II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

Pacienți adulti cu diabet zaharat cu tulburări senzitive din polineuropatia diabetică.

**III. Doze şi mod de administrare**

La adulţi, în cazul tulburărilor senzitive din polineuropatie diabetică, doza recomandată este de 600 mg acid alfa-lipoic pe zi.

Modul şi durata de administrare

Medicamentul poate fi administrat independent de mese, cu suficient lichid. (Deoarece acidul alfa-lipoic interacţionează cu alimentele, se recomandă administrarea medicamentului a jeun, pentru a îmbunătăţi absorbţia).

Deoarece polineuropatia diabetică este o boală cronică, poate fi necesar tratament cronic. Decizia asupra fiecărui caz trebuie să aparţină medicului care tratează pacientul.

**IV. Contraindicaţii**

Acidul alfa-lipoic este contraindicat la pacienţii cu hipersensibilitate cunoscută la acid alfa-lipoic sau la oricare dintre excipienţii produsului.

**V. Atenţionări şi precauţii speciale**

La copii şi adolescenţi nu se recomandă tratamentul cu acidul alfa-lipoic, deoarece nu există experienţă clinică pentru aceste grupe de vârstă. Deoarece nu sunt disponibile date cu privire la siguranţa administrării acidului alfa-lipoic în timpul sarcinii, se recomandă ca pacienta, după apariţia sarcinii, să nu continue să utilizeze acidul alfa-lipoic decât la recomandarea medicului. Nu se cunoaşte dacă acidul alfa-lipoic se excretă în laptele matern. De aceea, acidul alfa-lipoic nu trebuie administrat niciodată în timpul alăptării.

Interacţiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacţiuni

Nu se poate exclude faptul că administrarea concomitentă a acidului alfa-lipoic poate diminua efectul cisplatinei. Efectul insulinei şi antidiabeticelor orale de scădere a glicemiei crescute, poate fi potenţat. De aceea, se recomandă un control glicemic repetat, mai ales la începutul terapiei cu acid alfa-lipoic.

În cazuri izolate, poate fi necesară scăderea dozei de insulină, respectiv de antidiabetice orale, pentru a evita apariţia hipoglicemiilor.

În timpul tratamentului cu acidul alfa-lipoic este contraindicat consumul de alcool etilic, deoarece alcoolul etilic şi metaboliţii acestuia scad efectul terapeutic al acidului alfa-lipoic.

**VI. Reacţii adverse**

Până în prezent nu s-au raportat reacţii adverse după administrarea de preparate medicamentoase care conţin acid alfa-lipoic. Totuşi, reacţiile adverse care sunt cunoscute că apar după administrare intravenoasă nu poate fi exclusă cu certitudine în relaţia administrării acestor comprimate filmate.

Ocazional, după administrarea rapidă în perfuzie pot să apară cefalee, dispnee, care ulterior dispar spontan. La locul de puncţie sau sistemic, pot să apară reacţii alergice cu urticarie şi erupţii cutanate locale sau chiar şoc. În cazuri izolate, după administrarea intravenoasă a medicamentului, s-au observat crampe musculare, diplopie, purpură şi trombocitopatii. În cazuri izolate, datorită creşterii utilizării glucozei, pot să apară hipoglicemii.

**VII. Prescriptori**

Medici din specialitatea diabet zaharat, nutriţie şi boli metabolice, medici cu competenţă/atestat în diabet, medici din specialitatea neurologie, cardiologie, medicină internă, medicină de familie.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM**

**I. Indicaţie:**

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulţilor cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la dieta şi exerciţiul fizic în plus faţă de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.

**II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

**1.** **Dublă terapie:**

1. Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
2. Empagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
3. Empagliflozinum în asociere cu agoniști ai receptorului GLP-1 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
4. Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
5. Empagliflozinum în asociere cu insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

**2. Triplă terapie:**

1. Empagliflozinum cu Metformin şi Sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
2. Empagliflozinum cu Metformin şi inhibitori ai DPP4 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
3. Empagliflozinum cu Metformin şi agonişti ai receptorului de GLP1 la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
4. Empagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

**III. Doze şi mod de administrare**

Doza iniţială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie si terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienţii care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m2 şi care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi.

Doza zilnică maximă este de 25 mg. Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie.

La pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

**IV. Monitorizarea tratamentului**

* de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.
* clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică
* paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**V. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări speciale la grupe speciale de pacienţi**

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet de tip 1.

1. Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) şi, dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Empagliflozin se întrerupe imediat.

2. Insuficienţă renală\*)

Pentru indicația de diabet zaharat de tip 2 la pacienții cu RFGe sub 60 ml/minut/1,73 m2 sau ClCr <60 ml/minut, doza zilnică de empagliflozin este limitată la 10 mg. Empagliflozin nu este recomandat atunci când RFGe se situează sub 30 ml/minut/1,73 m2 sau ClCr sub 30 ml/minut.

Din cauza mecanismului de acţiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcţia renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m2 sau ClCr ≥ 60 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienţii cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceştia. Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi inițiată sau continuată până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut.

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

\*) Pentru informaţii detaliate cu privire la reacţiile adverse, interacţiuni cu alte medicamente, reacţii adverse, proprietăţi farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

3. Insuficienţă hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă. Experienţa terapeutică la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă este limitată şi, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienţi.

4. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcţie de vârstă. La pacienţii cu vârsta de 75 ani şi peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleţie volemică. Din cauza experienţei terapeutice limitate la pacienţii cu vârsta de 85 ani şi peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

5. Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea administrării empagliflozin la copii şi adolescenţi nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către specialistul diabetolog, medici specialişti cu competenţa/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:**

Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM**

**I. Indicaţii:**

Dapagliflozina este indicată la pacienţii adulţi şi la copii cu vârsta de 10 ani şi peste, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat , în asociere cu dietă şi programul de exerciţii fizice.

**II. Criterii de includere în tratamentul specific:**

1. Monoterapie, dacă utilizarea metformin nu este adecvată din cauza intoleranței
2. În asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat tip 2 atunci cand acestea nu sunt suficiente pentru controlul diabetului după cum urmează:

a. Dublă terapie:

* Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
* Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.
* Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară.

b. Triplă terapie:

* Dapagliflozinum cu Metformin şi sulfoniluree la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
* Dapagliflozinum cu Metformin şi Insulină la pacienţii necontrolaţi sub terapia anterioară
* Dapagliflozinum cu metformin si inhibitori ai DPP-4 la pacientii necontrolati sub terapia anterioara

**III. Doze şi mod de administrare.**

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemiante menţionate anterior iar la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 şi insuficienţă cardiacă se recomandă aceeaşi doză, de 10 mg Dapagliflozinum.

Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

**IV. Monitorizarea tratamentului:**

* + de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, în funcţie de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici şi paraclinici.
  + clinic: toleranţă individuală, semne/simptome de reacţie alergică - paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală şi postprandială în funcţie de fiecare caz în parte), HbA1c la iniţierea tratamentului şi ulterior periodic, parametrii funcţiei renale înainte de iniţierea tratamentului şi periodic ulterior.

**V. Contraindicaţii.**

Dapagliflozin este contraindicată la pacienţii cu hipersensibilitate la substanţele active sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare:**

* Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienţi cu diabet zaharat de tip 1.
* Insuficienţa renală: Utilizarea Dapagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcţie de raţă de filtrare glomerulară (RFG). Molecula Dapagliflozinum poate fi iniţiată la pacienţii cu RFG ≥ 25 ml/minut. Datorită experienţei limitate, iniţierea cu Dapagliflozinum nu este recomandată la pacienţii cu RFG< 25ml/minut. La pacienții cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG) <45 ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare.
* Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudenţă la pacienţii cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) şi dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Dapagliflozinum se întrerupe imediat.
* Insuficienţa hepatică: La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară şi moderată nu este necesară ajustarea dozei de Dapagliflozinum.La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă se recomandă administrarea dozei iniţiale de 5 mg şi în funcţie de toleranţă, se poate ajusta la 10 mg.
* Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea de Dapagliflozinum şi se instituie tratamentul specific acesteia.

**VII. Întreruperea tratamentului:**

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcţie de indicaţii şi contraindicaţii de către medicul specialist sau medicul cu competenţă/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

**VIII. Prescriptori:**

Iniţierea se face de către medicii diabetologi, alţi medici specialişti cu competenţa în diabet în baza protocolului terapeutic şi ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face şi de către medicii desemnaţi conform prevederilor legale în vigoare sau medicii de familie, în dozele şi pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

1. **Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 82 cod (D11AH05) se abrogă.**
2. **Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 119 cod (L002C) se abrogă**
3. **Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 120 cod (L003C) se abrogă.**
4. **Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 122 cod (L005C) se abrogă.**
5. **Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 123 cod (L006C) se abrogă.**
6. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 141 cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 141 cod (L01XC11-17): DCI NIVOLUMAB + DCI IPILIMUMAB**

1. **Carcinomul renal avansat (face obiectul unui contrat cost-volum)**

**I. Indicații:**

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

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

**II. Criterii de includere**

* Pacienți cu ***vârsta*** mai mare de 18 ani
* Diagnostic de ***carcinom cu celule renale clare***, confirmat histologic, ***stadiul avansat*** (sunt eligibile si celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
* Pacienți cu ***prognostic intermediar/nefavorabil*** care prezintă cel puțin un criteriu (sau mai multe), din cele 6 criterii stabilite de către Consorțiul Internațional pentru RCC Metastazat, în urma analizei bazei proprii de date (IMDC, International Metastatic RCC Database Consortium):
* mai puțin de un an de la diagnosticul inițial al carcinomului renal,
* status de performanță alterat – scor Karnofsky mai mic de 80%,
* nivelul hemoglobinei mai mic decât limita inferioară a valorilor normale,
* calcemia serică mai mare de 10 mg/dl,
* numărul trombocitelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale,
* numărul absolut al neutrofilelor mai mare decât limita superioară a valorilor normale

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

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

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

\*) **Observație**:

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

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

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

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică**:

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

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

Acest regim asociat, nivolumab plus ipilimumab este administrat astfel:

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

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

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

**V. Monitorizarea tratamentului:**

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

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

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

**VIII. Prescriptori**

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

1. **Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)** (face obiectul unui contract cost-volum)

**I. Indicatie**

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

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

**II. Criterii de includere:**

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

**III. Criterii de excludere:**

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

**IV. Tratament și mod de administrare**

1. **Doze recomandate:**

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

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

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

1. **Durata tratamentului:**

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

1. **Mod de administrare:**

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

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

**V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI**

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

**VI. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

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

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 148 cod (L01XC18): DCI PEMBROLIZUMABUM**

**1. CANCERUL PULMONAR**

**I. Indicaţii**

1. In monoterapie pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), metastatic, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor tumoral proporțional (STP) ≥ 50%, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive (nu este necesară testarea EGFR si ALK la pacienți diagnosticați cu carcinom epidermoid, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
2. In asociere cu *pemetrexed* si *chimioterapie pe baza de săruri de platina*, pentru tratamentul de primă linie al carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), non-epidermoid, metastatic, fără mutații tumorale EGFR sau ALK pozitive.
3. In asociere cu *carboplatină* și *paclitaxel* sau *nab-paclitaxel,* pentru tratamentul de primă linie al NSCLC metastatic scuamos, la adulţi*.*

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

**II. Criterii de includere:**

* ***in monoterapie***: carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*), confirmat histopatologic, metastatic si PD-L1 pozitiv cu un scor tumoral proporţional (STP) ≥ 50% confirmat , efectuat printr-o testare validată
* ***In asociere cu Pemetrexed si chimioterapie pe baza de săruri de platina*** (Cisplatin sau Carboplatin), pentru carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non- small cell lung carcinoma*), non epidermoid metastatic, in absenta mutațiilor EGFR sau ALK si independent de scorul PD-L1 .
  + Pacienții aflați in prima linie de tratament pentru un carcinom pulmonar, altul decât cel cu celule mici, (NSCLC, *non-small cell lung carcinoma*) non epidermoid, metastatic, cu ***expresia PDL 1 ≥ 50%****,* sunt eligibili, in egala măsura, atât pentru Pembrolizumab in monoterapie, cât și pentru Pembrolizumab in asociere cu chimioterapia (lipsesc date de comparație directa intre cele doua strategii; datele individuale prezentate nu arata diferențe semnificative intre cele doua protocoale, din punct de vedere al eficacității).
  + Alegerea tratamentului la acești pacienți trebuie sa fie ghidata de profilul de siguranță, favorabil pentru monoterapie comparativ cu asocierea cu chimioterapia
* ***In asociere cu carboplatină și paclitaxel sau nab-paclitaxel****,* pentru tratamentul de primă linieal carcinomului pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC, *non- small cell lung carcinoma*), tip epidermoid, metastatic, independent de scorul PD-L1
* Vârsta peste 18 ani
* Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
* Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienții
* sarcina si alăptare
* mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK (nu este necesară testarea EGFR si ALK la pacienți diagnosticați cu *carcinom epidermoid*, cu excepția pacienților nefumători sau care nu mai fumează de foarte mult timp).
* ***In cazul următoarelor situații****: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active,* ***după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

* Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiului IV
* Confirmarea histologica a diagnosticului
* Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

**Doza:**

* ***Doza recomandată de pembrolizumab***la adulți este fie de ***200 mg la interval de 3 săptămâni***, fie de ***400 mg la interval de 6 săptămâni***, administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***, atat in monoterapie, cat si in asociere cu alte medicamente pentru tratamentul de prima linie al carcinomului pulmonar.
* ***Protocoalele de chimioterapie*** asociate ***(pemetrexed + sare de platina sau paclitaxel / nab-paclitaxel + carboplatin)*** sunt cele standard ***(ca doze si ritm de administrare)***

Pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariția toxicităţii inacceptabile. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea inițială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariția unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). ***La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioara, a progresiei bolii***. In aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuata cat mai devreme posibil (intre 1-3 luni), pentru confirmarea / infirmarea progresiei bolii.

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienţi:**

* ***Insuficienţă renală***

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

* ***Insuficienţă hepatica***

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (recomandat la interval de 8-12 săptămâni) si / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
* Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar.
* Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

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

* *Considerații generale*

Pembrolizumab este asociat cel mai frecvent cu reacții adverse mediate imun. Cele mai multe dintre acestea, inclusiv reacțiile adverse severe, s-au remis după inițierea tratamentului medical adecvat sau întreruperea administrării pembrolizumab. Majoritatea reacțiilor adverse raportate au fost de grad 1 sau 2 ca severitate.

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

În cazul în care se suspectează apariţia de reacţii adverse mediate imun, trebuie asigurată evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau excluderii altor cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie întreruptă şi trebuie administrați corticosteroizi. După ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei și continuată timp de cel puţin o lună. Pe baza datelor limitate din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare.

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

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

* *Pneumonită mediată imun*

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

* *Colită mediată imun*

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

* *Hepatită mediată imun*

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

* *Nefrită mediată imun*

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

* *Endocrinopatii mediate imun*

La administrarea tratamentului cu pembrolizumab s-au observat cazuri de endocrinopatii severe, inclusiv hipofizită, diabet zaharat tip 1 inclusiv cetoacidoză diabetică, hipotiroidism și hipertiroidism. În cazul endocrinopatiilor mediate imun poate fi necesar tratament de substituție hormonală pe termen lung. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de hipofizită (inclusiv hipopituitarism și insuficiență secundară a glandelor suprarenale) şi trebuie excluse alte cauze. Pentru tratamentul insuficienței corticosuprarenaliene secundare trebuie administrați corticosteroizi iar în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală. In cazul hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală. Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament hormonal de substituție corespunzător. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat. Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1, trebuie administrată insulină şi trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de hiperglicemie grad 3, până la obţinerea controlului metabolic. Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în funcţie de starea clinică) şi a semnelor clinice şi a simptomelor de tulburări tiroidiene. Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție, fără întreruperea tratamentului cu pembrolizumab și fără utilizarea corticosteroizilor. Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic. În cazurile de hipertiroidism de grad ≥ 3, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la revenirea de grad ≤ 1. Dacă este necesar, la pacienții cu hipertiroidism de gradul 3 sau 4 care se remite până la gradul 2 sau mai mic, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei. Valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura un tratament de substituție hormonală corespunzător.

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

Următoarele reacţii adverse mediate imun, semnificative din punct de vedere clinic (inclusiv cazurile severe și letale), au fost raportate în studiile clinice sau în timpul experienţei după punerea pe piață: uveită, artrită, miozită, miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică și crize convulsive parțiale apărute la pacienții cu focare inflamatorii în parenchimul cerebral. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.

* *Reacții asociate administrării intravenoase*

În cazul reacțiilor adverse severe asociate perfuziei intravenoase (iv), trebuie întreruptă administrarea acesteia și trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate asociate administrării perfuziei iv pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice, ca premedicație. Administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediată imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediată imun de grad 4.

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

* ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

**2. MELANOM MALIGN**

**I. Indicații:**

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi, în două situaţii si la adolescenti cu varsta de 12 ani si peste intr-o situatie:

**Indicația 1**- monoterapie pentru tratamentul adultilor si adolescentilor cu varsta de 12 ani si peste, cu melanom avansat ( nerezecabil si metastatic)

**Indicația 2** - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al pacienților adulți cu melanom stadiul III și extindere la nivelul ganglionilor limfatici, la care s-a efectuat rezecție completă.

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

**II. Criterii de includere:**

***Pentru indicația 1:***

* Pacienți cu vârsta mai mare de 12 ani
* Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
* Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
* Status de performanta ECOG 0-2\* (\*vezi observația de mai jos)
* Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)\* (\*vezi observația de mai jos)
* Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

***Pentru indicația 2*** – (pacienți cu indicaţie de tratament cu intenţie adjuvantă):

* Vârsta mai mare de 18 ani
* Melanom malign stadiul III, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale)
* Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
* Status de performanţă ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* Sarcina si alăptare
* Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).
* ***In cazul următoarelor situații****: metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active,* ***după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică (valabilă pentru ambele indicații):**

* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii si încadrarea intr-una dintre indicații)
* Evaluare biologica – care va conține analizele recomandate de către medicul curant (in funcție de starea pacientului si de posibilele co-morbidități existente)

**Doza si mod de administrare:**

***Doza recomandata*** pentru pacientii adulti este de 200 mg, administrata sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 3 săptămâni **SAU** in doza de 400 mg sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute, la interval de 6 săptămâni.

***Doza recomandata*** in monoterapie la pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste cu melanom, este de 2mg/kg greutate corporala (GC) ( pana la maxim de 200 mg) la interval de 3 saptamani, administrata sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute.

Pentru **indicația 1**, pacienților trebuie să li se administreze Pembrolizumab ***până la progresia bolii*** sau ***până la apariția toxicității inacceptabile***.

S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici, în primele luni de tratament, urmate de reducerea volumului tumoral – „falsă progresie”). La pacienţii stabili clinic, cu semne de posibilă progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea/infirmarea acesteia (prin repetarea evaluării imagistice, la un interval cât mai scurt – 4-12 săptămâni, in funcție de posibilitățile tehnice locale si de evoluția clinică a pacientului).

Pentru **indicația 2** (tratament adjuvant), pembrolizumab trebuie administrat ***până la recurența bolii*** sau ***până la apariţia toxicității inacceptabile*** sau ***pentru o durată de până la un an***.

Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea inițierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. După inițierea administrării pembrolizumab, pot fi utilizați corticoizi sistemici (sau alte imunosupresoare) pentru tratamentul reacțiilor adverse mediate imun.

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienți:**

***Insuficienţă renală***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, referitor la clearance-ul pembrolizumab, între pacienții cu insuficienţă renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă renală severă.

***Insuficienţă hepatică***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic, în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab la pacienții cu insuficienţă hepatică ușoară și, respectiv, la cei cu funcție hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

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

* Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) si/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
* Consult interdisciplinar – ori de cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
* Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

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

* ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Tratamentul cu intenţie de adjuvanţă (***indicația 2***) ***se va opri după 12 luni***, în absenţa progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile (motive pentru care tratamentul va fi întrerupt înainte de finalizarea celor 12 luni de tratament).
* ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală pentru adulti.

Medici din specialitatea hematologie pediatrică sau medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie şi oncologie pediatrică pentru pacientii adolescenti cu varsta de 12 ani si peste.

**3. CARCINOAME UROTELIALE**

**I. Indicaţie**

Pembrolizumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul carcinomului urotelial local avansat sau metastatic, la adulţi cărora li s-a administrat anterior chimioterapie care conţine săruri de platină.

Această indicaţie se codifică la prescriere prin codul 140 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală). *Observatie*: se va utiliza acest cod inclusiv pentru localizarile la nivelul bazinetului renal sau ureterului (nu numai pentru cele de la nivelul vezicii urinare).

**II. Criterii de includere:**

* + Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
  + Carcinom urotelial avansat local si/sau regional, inoperabil sau metastazat, confirmat histologic si tratat anterior pentru aceasta indicație, cu un regim pe baza de săruri de platina
  + Sunt eligibili pacienţi care beneficiază / au beneficiat de chimioterapie adjuvantă / neoadjuvantă cu un regim pe baza de săruri de platina si care prezinta progresia bolii in timpul acestui tratament sau in primele 12 luni de la finalizarea acestuia.
  + Evaluarea extensiei reale a bolii la nivel local, regional si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile avansate de boala
  + Status de performanta ECOG 0-2
  + Este permisă prezenta ***metastazelor cerebrale***, cu condiția ca acestea sa fie ***tratate si stabile***, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)
  + Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

**III. Criterii de excludere**

* + Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
  + Sarcina si alăptare
  + ***In cazul următoarelor situații***: *metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active*, ***după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare clinică și imagistică (evaluare completa pentru certificarea stadiului afecțiunii)
* Evaluare biologica – care va conține analizele recomandate de către medicul curant (in funcție de starea pacientului si de posibilele co-morbidități existente)

**Doza si mod de administrare:**

Doza recomandată de pembrolizumab la adulți este fie de ***200 mg la interval de 3 săptămâni***, fie de ***400 mg la interval de 6 săptămâni***, administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***.

**Durata tratamentului**:

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia*** ***toxicităţii inacceptabile***. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creşterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea progresiei bolii. Trebuie evitată utilizarea de corticoizi sistemici sau imunosupresoare înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab. Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticoizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienți**:

***Insuficiența renală***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienții cu insuficienţă renală ușoară/moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienții cu insuficienţă renală severă.

***Insuficiența hepatică***

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

**V. Monitorizarea tratamentului:**

* Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-16 săptămâni) si/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant (RMN, scintigrafie osoasa, PET-CT).
* Consult interdisciplinar – ori de cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
* Evaluare biologica: in funcție de decizia medicului curant

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

* ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

**4. LIMFOMUL HODGKIN CLASIC (LHC)**

**I.** **Indicaţii:**

Tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu limfom Hodgkin clasic recidivat sau refractar, care au prezentat eșec la transplantul autolog de celule stem (TACS) sau în urma a cel puţin două tratamente anterioare, atunci când TACS nu reprezintă o opțiune de tratament-monoterapie.

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

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

* vârsta peste 3 ani
* pacienți cu limfom Hodgkin clasic (LHc) recidivat sau refractar:
* la care transplantul autolog de celule stem (TACS) a eșuat

sau

* care nu sunt eligibili pentru transplant în condițiile eșecului tratamentului la puţin două linii de tratament anterioare

**III. Criterii de excludere:**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Tratament:**

Tratamentul cu pembrolizumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experienţă în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

**Doza recomandată**

1. Pacienti adulti

* 200 mg la interval de 3 săptămâni **sau**
* 400 mg la interval de 6 săptămâni

administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***.

1. Copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste

* 2 mg/kg greutate corporală (GC) (până la un maxim de 200 mg) la interval de 3 săptămâni, administrată sub forma unei perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute

1. Manipularea medicamentului înainte de administrare, precum şi administrarea se vor face conform instrucţiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).
2. NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

**Durata tratamentului**

Pacienților trebuie să li se administreze pembrolizumab până la progresia bolii sau până la apariţia toxicităţii inacceptabile.

**Modificarea dozei**

* + NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.
  + poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcţie de siguranța și tolerabilitatea individuală; recomandări în Tabelul 1:

**Tabelul 1: Recomandări privind modificarea tratamentului cu pembrolizumab**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Reacţii adverse mediate imun** | **Severitate** | **Modificarea tratamentului** |
| Pneumonită | Gradul 2 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\* |
| Gradele 3 sau 4 sau recurență de gradul 2 | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Colită | Gradele 2 sau 3 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\* |
| Gradul 4 sau recurență de gradul 3 | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Nefrită | Gradul 2 cu valori creatinina > 1,5 până la ≤ 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\* |
| Gradul ≥ 3 cu valori creatinina > 3 ori LSVN | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Endocrinopatii | Insuficienţă suprarenală grad 2  Hipofizită | Se amână tratamentul până când este controlat prin substituție hormonală |
| Insuficienţă suprarenală  grad 3 sau 4  Hipofizită simptomatică  Diabet zaharat de tip 1 asociat cu  hiperglicemie de gradul ≥ 3 (glucoză > 250 mg/dl  sau > 13,9 mmol/l) sau  asociată cu cetoacidoză  Hipertiroidism de grad ≥ 3 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\*  Pentru pacienții cu endocrinopatie de gradul 3 sau gradul 4 care s-a ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care este controlată cu tratament de substituție hormonală, dacă este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei în cazul în care este necesar. În caz contrar, taratamentul trebuie întrerupt definitiv. |
| Hipotiroidism | Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție hormonală, fără a fi necesară întreruperea tratamentului. |
| Hepatită | Gradul 2 cu valori ale aspartat  aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 până la de 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 1,5 până la de 3 ori LSVN | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\* |
| Gradul ≥ 3 cu valori ale AST sau ALT > 5 ori LSVN sau ale bilirubinei totale > 3 ori LSVN | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| În cazul metastazelor hepatice cu  creșteri de gradul 2 ale valorilor  inițiale ale AST sau ALT, hepatită cu creșteri ale AST sau ALT ≥ 50% și durata ≥ 1 săptămână | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| Reacții cutanate | Gradul 3, sau sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) suspectate | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\* |
| Gradul 4, sau SSJ sau NET confirmate | Se întrerupe definitiv tratamentul |
| **Alte reacţii adverse mediate imun** | În funcţie de severitatea şi tipul reacţiei (gradul 2 sau gradul 3)  Miocardită gradele 3 sau 4  Encefalită gradele 3 sau 4  Sindrom Guillain-Barré gradele 3  sau 4  Gradul 4 sau recurență de gradul 3 | Se amână administrarea dozei până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1\*  Se întrerupe definitiv tratamentul  Se întrerupe definitiv tratamentul |
| **Reacţii adverse asociate administrării în perfuzie** | Gradele 3 sau 4 | Se întrerupe definitiv tratamentul |

Notă: gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Terminologia Criteriilor pentru Evenimente

Adverse Versiunea 4.0, formulate de Institutul Naţional al Cancerului (NCI-CTCAE v.4).

* Dacă toxicitatea asociată tratamentului nu se remite până la gradele 0-1 în interval de 12 săptămâni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab, sau dacă doza zilnică de corticosteroid nu poate fi redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent în interval de 12 săptămâni, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv.

Siguranța reluării tratamentului cu pembrolizumab la pacienții care au prezentat miocardită mediată imun în antecedente nu este cunoscută.

Cu excepția cazului în care se specifică altfel în tabelul 1, tratamentul cu pembrolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul reacţiilor adverse mediate imun de gradul 4 sau recurente de gradul 3.

La pacienții cu LHc, în cazul toxicităţii hematologice de gradul 4, administrarea pembrolizumab trebuie amânată până când reacțiile adverse se ameliorează la gradele 0-1.

**V. Monitorizarea tratamentului:**

* Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:
  + Examen clinic
  + Hemoleucograma
  + Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
  + Examene imagistice
* În timpul şi după terminarea tratamentului:
  + Tratamentul cu pembrolizumab este asociat cu reacţii adverse mediate imun. Pacienţii trebuie monitorizaţi continuu deoarece o reacţie adversă la tratament poate apărea în orice moment atât în timpul cât şi după ultima doză de pembrolizumab.
  + Pentru a confirma etiologia reacţiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

**VI. Reacţii adverse:**

**Reacţii adverse mediate imun:**

* majoritatea reacţiilor adverse mediate imun survenite în timpul tratamentului cu pembrolizumab sunt reversibile și gestionabile prin întreruperea tratamentului cu pembrolizumab, administrarea de corticosteroizi şi/sau tratament de susținere
* pot apărea simultan reacţii adverse mediate imun ce afectează mai mult de un aparat sau sistem
* în cazul suspicionării unor reacţii adverse mediate imun, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.
* în funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea de pembrolizumab trebuie amânată şi trebuie administrați corticosteroizi.
* după ameliorarea până la gradul ≤ 1, trebuie iniţiată întreruperea treptată a corticoterapiei în decurs de 1 lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacţiei adverse.
* la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate cu corticosteroizi, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.
* administrarea de pembrolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză administrată dacă reacția adversă rămâne la gradul ≤ 1 și doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacţii adverse de grad 3, mediată imun, și în cazul oricărei reacții adverse de toxicitate de grad 4, mediată imun, cu excepția endocrinopatiilor controlate prin tratament de substituție hormonală.
* **Pneumonită mediată imun**.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită.

Pneumonita suspectată trebuie confirmată prin imagistică radiografică și trebuie exclusă prezența altor cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia). Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul pneumonitei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul pneumonitei de gradul 3, gradul 4 sau pneumonitei de gradul 2 recurente.

* **Colită mediată imun**.

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de colită și trebuie excluse alte cauze.

Pentru evenimente de gradul ≥ 2 trebuie administrați corticosteroizi (doză inițială de 1-2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia).

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul apariției colitei de gradul 2 sau gradul 3 şi întreruptă definitiv în cazul colitei de gradul 4 sau recurenței de gradul 3.

Trebuie luat în considerare riscul potențial de perforație gastro-intestinală.

* **Hepatită mediată imun**.

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei hepatice şi a simptomelor de hepatită (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică)

Trebuie excluse alte cauze.

Trebuie administrați corticosteroizi: doză iniţială de 0,5-1 mg/kg/zi ( pentru evenimente de gradul 2) și 1-2 mg/kg și zi (pentru evenimente de grad ≥ 3) prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a dozelor și, în funcție de severitatea creșterii valorilor enzimelor hepatice, se amână sau se întrerupe definitive administrarea pembrolizumab.

* **Nefrită mediată imun**.

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei renale și trebuie excluse alte cauze de disfuncție renală.

Trebuie administrați corticosteroizi pentru evenimente de grad ≥ 2 (doză inițială de 1-2 mg/kg și zi prednison sau echivalent, urmată de scăderea treptată a acesteia) și, în funcție de severitatea creșterii valorilor creatininei, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul nefritei de gradul 2 și întreruptă definitiv în cazul nefritei de gradul 3 sau gradul 4.

* **Endocrinopatii mediate imun.**

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

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

* ***insuficienţă suprarenală (primară și secundară); hipofizită.***

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de insuficienţă suprarenală și hipofizită (inclusiv hipopituitarism) şi trebuie excluse alte cauze.

Pentru tratamentul insuficienței suprarenale trebuie administrați corticosteroizi şi, în funcţie de starea clinică, un alt tip de tratament de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenale de gradul 2 sau hipofizitei simptomatice trebuie amânată administrarea pembrolizumab până când evenimentul este controlat cu tratament de substituție hormonală.

Administrarea pembrolizumab trebuie amânată sau întreruptă în cazul insuficienței suprarenale de gradele 3 sau 4 sau în cazul hipofizitei.

Dacă este necesar, continuarea administrării de pembrolizumab poate fi luată în considerare, după întreruperea treptată a corticoterapiei.

Funcția hipofizară și valorile hormonilor hipofizari trebuie monitorizate pentru a asigura tratament hormonal de substituție corespunzător.

* ***diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică.***

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea hiperglicemiei sau a altor semne şi simptome de diabet zaharat.

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

Trebuie amânată administrarea pembrolizumab în cazurile de diabet zaharat de tip 1 asociat cu hiperglicemie de gradul ≥ 3 sau cu cetoacidoză, până la obţinerea controlului metabolic.

* ***tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită***.

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea modificărilor funcţiei tiroidiene şi a semnelor şi simptomelor clinice de tulburări tiroidiene (la momentul iniţierii tratamentului, periodic pe durata acestuia şi în orice moment în funcţie de evoluţia clinică).

Hipotiroidismul poate fi gestionat prin tratament de substituție fără întreruperea tratamentului și fără utilizarea corticosteroizilor.

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

În cazurile de hipertiroidism de gradul ≥ 3 administrarea pembrolizumab trebuie amânată până la ameliorarea la grad ≤ 1.

Funcția tiroidiană și valorile hormonilor tiroidieni trebuie monitorizate pentru a asigura tratament de substituție hormonală corespunzător.

Dacă este necesar, la pacienții cu endocrinopatii de gradul 3 sau gradul 4 care s-au ameliorat până la gradul 2 sau mai puțin și care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală, în cazul în care este indicat, continuarea administrării pembrolizumab poate fi luată în considerare după întreruperea treptată a corticoterapiei.

În caz contrar, tratamentul trebuie intrerupt.

* **Reacţii adverse cutanate mediate imun**.

Pacienții trebuie monitorizaţi pentru depistarea reacţiilor cutanate severe și trebuie excluse alte cauze.

În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul reacțiilor cutanate de gradul 3 până la ameliorarea la gradul ≤ 1 sau întreruptă definitiv în cazul reacțiilor cutanate de gradul 4 şi trebuie administrați corticosteroizi.

În cazul suspiciunii de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET), administrarea pembrolizumab trebuie amânată și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament.

În cazul în care se confirmă apariția SSJ sau NET, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

Se recomandă precauţie atunci când se ia în considerare utilizarea pembrolizumab la un pacient care a prezentat anterior o reacţie adversă cutanată severă sau ameninţătoare de viaţă cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

* **Alte reacţii adverse mediate imun:** uveită, artrită, miozită,miocardită, pancreatită, sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, anemie hemolitică, sarcoidoză șiencefalită.

În funcție de gradul de severitate și tipul reacției adverse, administrarea pembrolizumab trebuie amânată în cazul evenimentelor de gradul 2 sau gradul 3 și trebuie administrați corticosteroizi.

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

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

În cazul miocarditei, encefalitei sau Sindromului Guillain-Barré de gradele 3 sau 4, administrarea pembrolizumab trebuie întreruptă definitiv.

* **Reacții adverse legate de transplant**

***Complicații ale transplantului alogen de celule stem hematopoietice (TCSH alogen)***

1. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

Cazuri de boală grefă contra gazdă (BGcG) și boală veno-ocluzivă (BVO) hepatică au fost observate la pacienții cu LHc la care s-a efectuat TCSH alogen, după expunerea anterioară la pembrolizumab.

Până când devin disponibile date suplimentare, o analiză atentă a beneficiilor potențiale ale TCSH și a riscului posibil crescut de complicații asociate transplantului trebuie efectuată pentru fiecare caz în parte.

1. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, a fost raportată apariția BGcG acută, inclusiv a cazurilor letale de BGcG, după tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții care au prezentat BGcG după procedura de transplant pot prezenta un risc crescut de apariție a BGcG după tratamentul cu pembrolizumab.

La pacienții cu TCSH alogen în antecedente, trebuie luat în considerare beneficiul tratamentului cu pembrolizumab comparativ cu riscul posibil de apariție a BGcG.

* Pentru subiecții cu LHc recidivat sau refractar, datele clinice privind utilizarea pembrolizumab la pacienții care nu sunt eligibili pentru TACS din alte motive decât eșecul la chimioterapia de salvare sunt limitate.

După o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți în condițiile unei conduite medicale adecvate.

* **Reacţii legate de administrarea perfuziei.**

La pacienții cărora li s-a administrat pembrolizumab s-au raportat reacții adverse severe asociate administrării în perfuzie, inclusiv hipersensibilitate şi anafilaxie.

În cazul reacțiilor adverse de gradele 3 sau 4 asociate perfuzării, trebuie întreruptă administrarea perfuziei şi trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu pembrolizumab.

Pacienții cu reacții adverse de gradele 1 sau 2 asociate administrării perfuziei pot continua tratamentul cu pembrolizumab în condițiile monitorizării stricte; poate fi luată în considerare administrarea de antipiretice și antihistaminice ca premedicație.

**VII. Atenţionări şi precauţii:**

* + - Trebuie evitată utilizarea de ***corticosteroizi sistemici sau imunosupresoare*** înaintea iniţierii tratamentului cu pembrolizumab din cauza potențialului acestora de a interfera cu activitatea farmacodinamică și eficacitatea pembrolizumab.

Cu toate acestea, după inițierea administrării pembrolizumab pot fi utilizați corticosteroizi sistemici sau alte imunosupresoare pentru tratamentul reacţiilor adverse mediate imun.

De asemenea, corticosteroizii pot fi utilizați ca premedicație, atunci când pembrolizumab este utilizat în asociere cu chimioterapia, ca profilaxie antiemetică și/sau pentru a atenua reacțiile adverse legate de administrarea chimioterapiei.

* + - ***Femeile cu potențial fertil*** trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu pembrolizumab şi timp de cel puţin 4 luni după administrarea ultimei doze de pembrolizumab.
    - ***Sarcina.*** Nu există date privind utilizarea pembrolizumab la femei gravide; fiind o IgG4, pembrolizumab are potențialul de a fi transferat de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Pembrolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu pembrolizumab.
    - ***Alăptarea.*** Nu se cunoaşte dacă pembrolizumab se excretă în laptele uman. Întrucât este cunoscut faptul că anticorpii pot fi secretați în laptele uman, riscul pentru nou-născuți/sugari nu poate fi exclus.

Decizia de a întrerupe fie alăptarea, fie tratamentul cu pembrolizumab trebuie luată având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului cu pembrolizumab pentru mamă.

* + - ***Capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.***

Pembrolizumab are o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

La unii pacienţi, s-a raportat apariţia amețelii și fatigabilității după administrarea Pembrolizumab.

**VIII. Prescriptori:**

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

**5. CARCINOM CU CELULE SCUAMOASE AL CAPULUI SI GATULUI**

**I. Indicaţie**

Pembrolizumab este indicat în monoterapie sau în asociere cu chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) pentru tratamentul de primă linie al carcinomului cu celule scuamoase al capului şi gâtului, metastatic sau recurent nerezecabil, la adulţi ale căror tumori exprimă PD-L1 cu un scor combinat pozitiv (CPS, *Combined positive score*) ≥ 1.

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

**II. Criterii de includere**

* Pacienţi cu vârsta mai mare de 18 ani
* Diagnostic histopatologic de ***carcinom scuamos***, cu ***localizare in sfera ORL*** (cap şi gât), ***recurent/metastazat***, netratat anterior pentru aceasta indicație (***linia 1 pentru boala metastazată*** sau ***pentru boala recurenta după terapie multi-modala inițială*** – chimio-radioterapie cu sau fără tratament chirurgical).
* Expresie tumorala ***PD-L1*** cu un ***CPS ≥ 1***.
* Pacienți la care a fost administrat anterior Pembrolizumab (din alte surse financiare), cu răspuns favorabil la acest tratament (care nu au prezentat boala progresiva in urma tratamentului cu pembrolizumab)

**III. Criterii de excludere**

* + Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
  + Sarcina si alăptare
  + ***In cazul următoarelor situații***: *metastaze active la nivelul SNC, status de performanță ECOG > 2, infecție HIV, hepatită B sau hepatită C, boli autoimune sistemice active, boală pulmonară interstițială, antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi, antecedente de hipersensibilitate severă la alți anticorpi monoclonali, pacienții cărora li se administrează tratament imunosupresiv, pacienții cu infecții active*, ***după o evaluare atentă a riscului potențial crescut, tratamentul cu pembrolizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale iar pacientul a fost informat in detaliu.***

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor metastatic sau recurent nerezecabil - este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL/chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei (sunt permise excepții justificate).
* Confirmarea histologică a diagnosticului
* Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

**Doza**

***Doza recomandată*** de pembrolizumab la adulți este fie de ***200 mg la interval de 3 săptămâni***, fie de ***400 mg la interval de 6 săptămâni***, administrată sub forma unei ***perfuzii intravenoase cu durata de 30 minute***.

***Protocoalele de chimioterapie asociate*** - chimioterapia pe bază de săruri de platină și 5-fluorouracil (5-FU) ***sunt cele standard*** (ca doze şi ritm de administrare).

Pembrolizumab va fi administrat până la ***progresia bolii*** sau până la ***apariţia toxicităţii inacceptabile***. S-au observat răspunsuri atipice (de exemplu creșterea iniţială tranzitorie a dimensiunilor tumorale sau chiar apariţia unor noi leziuni de dimensiuni mici în primele luni urmate de reducerea tumorală). La pacienţii stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea, ulterioară, a progresiei bolii. În aceste situaţii, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1 - 3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienţi:**

***Insuficienţă renală***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic referitor la clearance-ul pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă renală ușoară sau moderată și cei cu funcţie renală normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă renală severă.

***Insuficienţă hepatică***

Nu au fost evidențiate diferențe semnificative clinic în ceea ce privește eliminarea pembrolizumab între pacienţii cu insuficienţă hepatică ușoară și cei cu funcţie hepatică normală. Pembrolizumab nu a fost studiat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată sau severă.

**V. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluarea evoluției bolii - examenul CT/RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la intervale considerate optime de către medicul curant (recomandat la 8-12 luni), care va aprecia necesitatea efectuării şi a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc.
* Consultul de specialitate ORL/chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistică, pentru aprecierea răspunsului la tratament.
* Consult interdisciplinar – ori de cate ori este indicat, pentru precizarea cauzei posibilelor reacții adverse (suspect a fi mediate imun) sau pentru a exclude alte cauze.
* Evaluare biologică: în funcţie de decizia medicului curant

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

* ***Progresia obiectivă a bolii*** (examene imagistice și clinice) ***in absenta beneficiului clinic***. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistica, după 4 - 12 săptămâni si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica, se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu Pembrolizumab trebuie oprit definitiv în cazul ***reapariției oricărei reacții adverse mediată imun severă (grad 3)*** cât și în cazul ***primei apariții a unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (grad 4)*** – pot exista excepții de la aceasta regula, in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* ***Decizia medicului*** sau ***a pacientului***

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 151 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 151 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM**

**I. INDICAȚII:**

* Mielomul Multiplu (MM)
* Amiloidoza cu lanturi usoare (AL)

**II. CRITERII DE INCLUDERE**

**Mielom Multiplu (MM)**

* În monoterapie, pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu recidivant și refractar, care au fost trataţi anterior cu un inhibitor de proteazom şi un agent imunomodulator şi care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.
* În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.
* În asociere cu lenalidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
* În asociere cu pomalidomidă și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior conținând un inhibitor de proteazom și lenalidomidă și care au fost refractari la lenalidomidă, sau care au primit cel puțin două terapii anterioare care au inclus lenalidomidă și un inhibitor proteazom și care au înregistrat progresia bolii în timpul sau după ultimul tratamen – doar DARATUMUMABUM s.c.
* În asociere cu bortezomib, talidomidă şi dexametazonă pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou dignosticat şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
* În asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu mielom multiplu nou diagnosticat şi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.
* În combinaţii terapeutice conform ghidurilor ESMO şi NCCN actualizate

**Amiloiodoza cu lanțuri ușoare**

* În asociere cu ciclofosfamidă, bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu amiloidoză sistemică cu lanțuri ușoare (AL) nou diagnosticată - doar DARATUMUMABUM s.c..

**CRITERII DE EXCLUDERE**

* hipersensibilitate la substanţa(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienţi
* sarcina şi alăptarea.
* infecţia activă VHB necontrolată adecvat
* vârsta sub 18 ani
* Pacienți cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză

**II. TRATAMENT**

Tratamentul cu daratumumab, concentrat soluție perfuzabilă, trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Daratumumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă. Soluția perfuzabilă se pregătește respectând tehnica aseptică, conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

Daratumumab, soluție injectabilă subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată, folosind dozele specificate și trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, iar prima doză trebuie administrată într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Este important să se verifice eticheta flacoanelor pentru a vă asigura că pacientului i se administrează

forma farmaceutică (intravenoasă sau subcutanată) și doza adecvată, conform prescripției.

Pentru pacienții cărora în prezent li se administrează daratumamab intravenos, soluția injectabilă subcutanată poate fi utilizat ca tratament alternativ la forma farmaceutică daratumumab intravenos, începând cu următoarea doză planificată

Inaintea initierii tratamentului cu Daratumumab se vor face testari pentru depistarea infectiei cu VHB.

La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit și trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolig/infectionist specializat în tratamentul infecției cu VHB.

Reluarea tratamentului cu daratumumab la pacienții în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infectionist.

Doza recomandată este de:

* 1. 16 mg/kg greutate corporală pentru concentrate soluție perfuzabilă
  2. 1800 mg pentru soluție injectabilă cu administrare subcutanată

**Schema de administrare**:

**Mielom multiplu**

**1. Mielom multiplu recent diagnosticat**

**A. Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan şi prednison** (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule (TACS)

|  |  |
| --- | --- |
| Săptămâni | Schemă |
| Săptămânile 1 – 6 | săptămânal (6 doze în total) |
| Săptămânile 7 - 54a) | la interval de trei săptămâni (16 doze în total) |
| Din săptămâna 55 până la progresia boliib) | la interval de patru săptămâni |

a)Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7.

b)Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55

Bortezomib se administrează de două ori pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 pentru primul ciclu de 6 săptămâni, după care se administrează o dată pe săptămână în săptămânile 1, 2, 4 şi 5 în următoarele opt cicluri de 6 săptămâni

Melfalan 9 mg/m2 şi prednison 60 mg/m2 se administrează pe cale orală în zilele 1 - 4 ale celor nouă cicluri de 6 săptămâni (Ciclurile 1-9).

**B. Daratumumab în asociere cu bortezomib, talidomidă și dexametazonă** (regimuri de tratament cu cicluri de 4 săptămâni) pentru tratamentul pacienţilor nou diagnosticați şi care sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Etapa de tratament | Săptămâni | Schemă |
| Inducție | Săptămânile 1-8  Săptămânile 9-16a | săptămânal (8 doze în total)  la interval de două săptămâni (4 doze în total) |
| Oprire pentru chimioterapie în doză mare și TACS | | |
| Consolidare | Săptămânile 1-8b | la interval de două săptămâni |

a) Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 9

b )Prima doză din schema de administrare la interval de 2 săptămâni se administrează în săptămâna 1, odată cu reluarea tratamentului în urma TACS

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie intravenoasă în doză de 1,3 mg/m2 de arie a suprafeței corporale, de două ori pe săptămână timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament de inducție repetate cu durata de 28 de zile (4 săptămâni) (ciclurile 1-4) și două cicluri de consolidare (ciclurile 5 și 6) în urma TACS după ciclul 4.

Talidomida se administrează oral în doze de 100 mg pe zi în șase cicluri cu bortezomib.

Dexametazona (orală sau intravenoasă) se administrează în doze de 40 mg în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 și 23 din ciclurile 1 și 2 și în doze de 40 mg în zilele 1-2 și de 20 mg în următoarele zile de administrare (zilele 8, 9, 15, 16) din ciclurile 3-4. Dexametazona 20 mg se administrează în zilele 1, 2, 8, 9, 15, 16 din ciclurile 5 și 6

1. **Daratumumab în asociere cu lenalidomida și dexametazonă** (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni) pentru pacienţi care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem

|  |  |
| --- | --- |
| **Săptămâni** | **Schemă** |
| Săptămânile 1-8  Săptămânile 9-24a | săptămânal (8 doze în total)  la interval de două săptămâni (8 doze în total) |
| Din săptămâna 25 progresia boliib | la interval de patru săptămâni |

a) Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9

b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

**2. Mielom multiplu recidivant/refractor**

**A. Daratumumab în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida** (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

|  |  |
| --- | --- |
| **Săptămâni** | **Schemă** |
| Săptămânile 1 – 8 | săptămânal (8 doze în total) |
| Săptămânile 9 - 24a) | la interval de două săptămâni (8 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia boliib) | la interval de patru săptămâni |

a) Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Lenalidomida 25 mg o dată pe zi pe cale orală în zilele 1-21 ale ciclului repetat de 28 de zile (4 săptămâni)

Dexametazonă 40 mg/săptămână sub formă de doză redusă pe cale orală sau injecţie intravenoasă (sau o doză redusă 20 mg/săptămână la pacienții cu vârsta >75 de ani sau cu indicele de masă corporală (IMC) <18,5)

**B. Daratumumab în asociere cu pomalidomida și dexametazona** (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni)

Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg soluție injectabilă, administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare din tabelul de mai jos

|  |  |
| --- | --- |
| **Săptămâni** | **Schemă** |
| Săptămânile 1 – 8 | săptămânal (8 doze în total) |
| Săptămânile 9 - 24a) | la interval de două săptămâni (8 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia boliib) | la interval de patru săptămâni |

a)Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9.

b)Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Pomalidomida (4 mg o dată pe zi, pe cale orală, în zilele 1-21 ale ciclurilor repetate de 28 de zile [4 săptămâni]) se administrează împreună cu o doză mică de dexametazonă, administrată pe cale orală sau intravenos, de 40 mg/săptămână (sau o doză redusă de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 ani).

În zilele de administrare a daratumumabum în formă subcutanată, se administrează 20 mg din doza de dexametazonă ca un medicament înaintea administrării, iar restul dozei se administrează în prima zi după administrare. La pacienții tratați cu o doză redusă de dexametazonă, întreaga doză de 20 mg se administrată ca medicament înaintea administrării daratumumabum în formă subcutanată

**C. Daratumumab în asociere cu bortezomib** (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):

|  |  |
| --- | --- |
| **Săptămâni** | **Schemă** |
| Săptămânile 1 – 9 | săptămânal (9 doze în total) |
| Săptămânile 10 - 24a) | la interval de două săptămâni (5 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia boliib) | la interval de patru săptămâni |

a) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10.

b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

Bortezomib se administrează prin injecție subcutanată sau perfuzie i.v., în doză de 1,3 mg/m2 de suprafață corporală, de două ori pe săptămână, timp de două săptămâni (zilele 1, 4, 8 și 11) din ciclurile de tratament repetate cu durata de 21 de zile (3 săptămâni), timp de 8 cicluri de tratament în total.

Dexametazona se administrează pe cale orală în doză de 20 mg, în zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecăruia dintre cele 8 cicluri de bortezomib (80 mg pe săptămână în două din cele trei săptămâni ale ciclului de bortezomib) sau în doză redusă, de 20 mg/săptămână pentru pacienții cu vârsta >75 de ani, cu IMC <18,5, cu diabet zaharat insuficient controlat sau cu intoleranță anterioară la administrarea de steroizi

**Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL)**

*Schema de administrare în asociere cu bortezomib, ciclofosfamidă și dexametazonă (regim de administrare cu ciclu de 4 săptămâni)a)*

Doza recomandată de daratumumabum este de 1800 mg soluție injectabilă administrată subcutanat pe durata a aprox. 3-5 minute, în conformitate cu următoarea schemă de administrare

|  |  |
| --- | --- |
| **Săptămâni** | **Schemă** |
| Săptămânile 1 – 8 | săptămânal (8 doze în total) |
| Săptămânile 9- 24b) | la două săptămâni (8 doze în total) |
| Din săptămâna 25 până la progresia boliic) | la patru săptămâni |

a) În studiul clinic, daratumumabum a fost administrat până la progresia bolii sau maximum 24 de cicluri (~2 ani) de la prima doză din tratamentul de studiu.

b) Prima doză din schema de administrare la 2 săptămâni este administrată în săptămâna 9

c) Prima doză din schema de administrare la 4 săptămâni este administrată în săptămâna 25

**Bortezomib** (SC; 1,3 mg/m2 de arie a suprafeței corporale), **ciclofosfamidă** (administrată oral sau IV; 300 mg/m2 de arie a suprafeței corporale; doză maximă 500 mg) și **dexametazonă** (administrată oral sau IV; 40 mg sau o doză redusă de 20 mg pentru pacienții cu vârsta >70 ani sau cu un indice de masă corporală [IMC] <18,5 sau cei care au hipervolemie, diabet zaharat insuficient controlat sau intoleranță anterioară la administrarea de steroizi) **au fost administrate săptămânal în zilele 1, 8, 15 și 22** din ciclurile repetate cu durata de 28 de zile [4 săptămâni].

În zilele de administrare a daratumumabum, doza de dexametazonă de 20 mg s-a administrat ca medicament înaintea injecției, iar restul s-a administrat în următoarea zi după administrarea daratumumabum.

**3. Mod administrare**

Rate de perfuzare daratumumab soluție perfuzabilă

După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare iniţială prezentată în tabelul de mai jos. Creşterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Volum după diluare | Rata de perfuzare iniţială (prima oră) | Creşteri ale ratei de  perfuzarea) | Rata maximă de perfuzare |
| PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 1 | | | | |
| Opţiunea 1  (perfuzie în doză unică = 16 mg/kg) săptămâna 1, ziua 1 | 1.000 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |
| Opţiunea 2  (perfuzie în doză divizată) |  | | | |
| Săptămâna 1, ziua 1 (8 mg/kg) | 500 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |
| Săptămâna 1, ziua 2 (8 mg/kg) | 500 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |
| PERFUZIA DIN SĂPTĂMÂNA 2 (16 mg/kg)b) | 500 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |
| PERFUZII ULTERIOARE  (începând cu săptămâna 3 - 16 mg/kg)c) | 500 ml | 50 ml/oră | 50 ml/oră la fiecare oră | 200 ml/oră |

a) Creşterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absenţa oricăror reacţii legate de perfuzie (RLP).

b) Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml şi se vor urma instrucţiunile pentru prima perfuzie.

c) Se va utiliza o rată iniţială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP ≥ Grad 1 la o rată de perfuzare finală ≥ 100 ml/h a primelor două perfuzii.

Altfel, se vor urma instrucţiunile pentru a doua perfuzie

**Administrare daratumumab soluție injectabilă subcutanată**

* Injectați 15 ml daratumumab soluție injectabilă subcutanată în țesutul subcutanat al abdomenului, la o distanță de aprox. 7,5 cm la dreapta sau stânga ombilicului, timp de aproximativ 3-5 minute. Nu injectați daratumumab soluție injectabilă subcutanată în alte părți ale corpului, deoarece nu există date disponibile în acest scop.
* Locurile de administrare trebuie alternate de la o injecție la alta
* Daratumumab soluție injectabilă subcutanată nu trebuie niciodată administrată în zone în care pielea este roșie, tumefiată, dureroasă, întărită sau în zone cu țesut cicatrizat
* Pe durata tratamentului cu daratumumab soluție injectabilă subcutanată, nu administrați altă medicație subcutanat în același loc în care a fost administrat daratumumabum.

**4. Premedicaţie şi medicaţie adjuvantă:**

**a. Medicație administrată înaintea perfuziei sau injecției subcutanate.**

Pentru a reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienților cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie sau injecție de daratumumab:

**Corticosteroid** (cu acțiune prelungită sau intermediară)

* **Monoterapie**:
* Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie sau injecție, doza de corticosteroid poate fi redusă la metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos.
* **Tratament asociat:**
* Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie sau injecție cu daratumumab.
* Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.
* Când dexametazona este corticosteroidul specific tratamentului de fond doza de tratament cu dexametazonă va avea rol de premedicație în zilele în care se administrează prefuzia sau injecția cu daratumumab
* În zilele de administrare subcutanată cu daratumumab când pacienţii iau dexametazonă (sau un produs echivalent) ca premedicaţie, nu trebuie administraţi alţi corticosteroizi specifici tratamentului de fond (de exemplu, prednison)
* Antipiretice (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).
* Antihistaminice (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

**b. Medicație administrată după perfuzie sau injecție subcutanată.**

Medicația administrată după perfuzie s au in j ec ți e are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate legate de perfuzie (RLP)și se administrează astfel:

* **Monoterapie:**
* În prima și a doua zi după toate perfuziile sau injecțiile, trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).
* **Tratament asociat:**
* Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratummab
* Totuși, dacă în prima zi după perfuzia sau injecția cu daratumumab se administează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu,dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare
* Dacă pacientul nu suferă RLP majore după primele trei injecții subcutanate, administrarea corticosteroizilor post-injecție (excluzând corticosteroizii specifici tratamenului de fond) poate fi întreruptă la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori.

După primele patru perfuzii sau injecții, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

**c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster**

Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

**5. Modificarea dozelor.**

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.

Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

**6. Omiterea unei (unor) doze.**

Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecinţă, menţinându-se intervalul de tratament.

**IV. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII.**

**A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)**

**a) concentrat pentru soluție perfuzabilă**

* + raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar.
  + pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei și în perioada postperfuzie.
  + abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie:
  + înaintea perfuziei cu daratumumab se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.
  + în cazul apariției RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumab se va întrerupe imediat și se vor trata simptomele.
  + managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumab, după cum este prezentat mai jos:
  + **Grad 1-2** (ușoare până la moderate): După ce simptomele reacției dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.
  + **Gradul 3** (severe): După ce simptomele reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.
  + **Gradul 4** (cu potențial letal): Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.

**b) soluție injectabilă subcutanată**

* Majoritatea RLP s-au produs după prima injecție și au fost de gradul 1-2. RLP la injecții ulterioare s-au constatat la mai puțin de 1% dintre pacienți
* Perioada mediană până la producerea RLP după administrarea injecției cu daratumumab a fost de 3,7 ore (interval cuprins între 0,15 și 83 ore).
* Semnele și simptomele de RLP pot include simptome respiratorii, precum congestie nazală, tuse, iritație faringiană, rinită alergică, respirație șuierată și pirexie, disconfort toracic, prurit, frisoane, vărsături, greață și hipotensiune arterială. Au apărut și unele reacții severe, inclusiv bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială și tahicardie
* Înaintea tratamentului, pacienților trebuie să li se administreze antihistaminice, antipiretice și corticosteroizi și să li se ofere monitorizare și consiliere privind RLP, în special în timpul și după prima și a doua injecție
* Dacă apare o reacție anafilactică sau cu potențial letal (Gradul 4), trebuie iniţiată imediat procedura adecvată de resuscitare de urgenţă. Tratamentul cu daratumumab trebuie întrerupt imediat și definitive
* Pentru a reduce riscul de RLP întârziate, tuturor pacienților trebuie să li se administreze corticosteroizi pe cale orală după injecția cu daratumumab

**B. Neutropenia/Trombocitopenia:**

Temporizarea administrării daratumumab poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab. Monitorizare pentru identificarea oricărui semn de infecţie.

**C. Interferenţa cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect):**

Legarea daratumumabului la CD38, prezent la niveluri scăzute în hematii, poate duce la un rezultat pozitiv al testului Coombs indirect ce poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab.

Daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului. Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine şi a Rh-ului.

Pacienţilor trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul şi fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumab.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie înştiinţat centrul de transfuzii de sânge despre această interferenţă cu testele indirecte antiglobulinice.

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgenţă, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilităţii încrucişate.

**C. Interferenţa cu determinarea Răspunsului Complet:**

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1қappa care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât şi prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferenţă poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienţii cu mielom cu proteină IgG kappa.

1. **Femeile cu potenţial fertil/Contracepţia**

Femeile cu potenţial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul şi timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

1. **Sarcina.**

Daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potenţiale pentru făt.

În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potenţial pentru făt.

1. **Alăptarea.**

Nu se cunoaşte efectul daratumumab asupra nou-născuţilor/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ţinând cont de beneficiul alăptării pentru copil şi de beneficiul tratamentului pentru mamă.

**REACŢII ADVERSE**

* + **Infecţii:** pneumonie; infecţii ale căilor respiratorii superioare; gripă
  + **Tulburări hematologice şi limfatice:** neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
  + **Tulburări ale sistemului nervos:** neuropatie senzorială periferică; cefalee
  + **Tulburări cardiace:** fibrilaţie atrială
  + **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale:** tuse; dispnee
  + **Tulburări gastro-intestinale:** diaree; greaţă; vărsături
  + **Tulburări musculoscheletice şi ale ţesutului conjunctiv:** spasme musculare
  + **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare**: fatigabilitate; pirexie; edem periferic
  + **Reacţii legate de perfuzie**

**Contraindicații**

* Hipersensibilitate la substanţa ctive sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
* Contraindicații conform RCP ciclofosfamidă:
* hipersensibilitate la ciclofosfamidă, la oricare dintre metaboliții săi sau la oricare dintre excipienții enumerați
* infecții acute
* aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
* infecție a tractului urinar
* toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
* obstrucție a debitului urinar
* sarcină
* alăptare
* persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la acești pacienți nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu și risc
* Contraindicații legate de administrarea tratamentului cu bortezomib:
* Hipersensibilitate la substanţa activă, bor sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi.
* Infiltrat pulmonar acut difuz şi pericardită.

**V. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE**

**Mielom Multiplu**

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

|  |  |
| --- | --- |
| Subcategorie de răspuns | Criterii de răspuns |
| CR molecular | CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5 |
| CR imunofenotipic | CR strict plus  Absenţa PC cu aberaţii fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu > 4 culori) |
| CR strict (sCR) | CR conform definiţiei de mai jos plus  Raport normal al FLC şi  Absenţa PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2 - 4 culori |
| CR | Rezultate negative la testul de imunofixare în ser şi urină şi Dispariţia oricăror plasmocitoame de la nivelul ţesuturilor moi şi ≤ 5% PC în MO |
| VGPR | Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser şi urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puţin 90% a nivelurilor serice de protein M plus  Protein M urinară < 100 mg/24 ore |
| PR | Reducere ≥ a proteinei M serice şi reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu ≥ 90% sau până la < 200 mg în 24 ore.  Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere ≥ 50% a diferenţei dintre nivelurile FLC implicate şi cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică şi urinară nu sunt decelabile, iar testul lanţurilor uşoare libere este nedecelabil, o reducere ≥ 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul iniţial al PC din MO a fost ≥ 30%.  Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere ≥ 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul ţesuturilor moi, dacă acestea au fost iniţial prezente. |

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parţial foarte bun; PR = răspuns parţial; ASO-PCR = reacţia în lanţ a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanţuri uşoare libere.

**Amiloidoza cu lanțuri ușoare (AL)**

Se utilizează criteriile de evaluare a răspunsului la tratament, conform *Protocol de diagnostic și tratament al amiloidozei sistemice tip lanț ușor (AL)*

**Monitorizarea răspunsului la tratament**:

* + La 2 luni (după 2 cicluri): scăderea dFLC >50%
  + După 4-6 cicluri sau în Z100 post autotransplant: scăderea dFLC < 40 mg/l

Evaluarea pacienţilor lunar în primul an şi atâta timp cât sunt în tratament. EFPP şi dozare FLC lunar

(la 2 luni).

Pentru evaluarea răspunsului de organ, sunt urmăriţi următorii parametrii, de obicei la intervale de 3

luni:

* + Troponina, NTproBNP
  + Creatinina, Proteinuria/24 ore
  + Teste hepatice
  + ECG, Ecocardiografie

**Criterii validate pentru evaluarea raspusului precoce (la 3 şi 6 luni de tratament):**

1. **Răspuns hematologic**:

* Răspuns complet (CR): imunofixare proteine serice şi urinare negative + lanţuri uşoare libere
* (FLC) normale
* Very Good Parţial Response (VGPR): dFLC < 40 mg /dl
* Răspuns parţial (PR); scăderea dFLC cu peste 50%
* Low dFLC response: dFLC < 10 mg/L

2. **Răspuns cardiac**: scăderea NTproBNP cu >30% şi cu > 300 ng/L

3. **Răspuns renal**: reducerea proteinuriei cu > 30% (urina / 24 ore)

4. **Răspuns pe afectarea hepatică:** reducerea fosfatazei alcaline cu >50% şi / sau reducerea

diametrului hepatic cu peste 2 cm

5. **Răspuns pe afectarea neurologică**: îmbunătăţirea vitezelor de conducere (EMG)

**Criterii pentru întreruperea tratamentului:**

Numărul de trombocite trebuie monitorizat înainte de administrarea fiecărei doze de bortezomib. Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt în cazul în care numărul de trombocite este < 25000/μl sau în cazul asocierii cu rednison şi rednisone, dacă numărul de trombocite este ≤30000/μl.

**Tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite ≤30 × 109 /l sau NAN ≤0,75 x 109 /l într-o zi în care se administrează bortezomib (alta decât ziua 1).**

**În caz de** toxicitate alta decât cea hematologică de Gradul ≥ 3 tratamentul cu bortezomib trebuie întrerupt până când simptomele toxicităţii s-au remis la Gradul 1 sau valoarea iniţială. Apoi, bortezomib poate fi reiniţiat cu o scădere de un nivel a dozei (de la 1,3 mg/m2 la 1 mg/m2 , sau de la 1 mg/m2 la 0,7 mg/m2 ).

În caz de neuropatie Gradul 2 cu dureri sau gradul 3 se recomandă întreruperea tratamentului cu bortezomib până la remiterea simptomelor de toxicitate. Când efectele toxice s-au remis, se reiniţiază tratamentul cu bortezomib, se scade doza la 0,7 mg/m2 o dată pe săptămână.

În caz de neuropatie Gradul 4 (consecinţe cu risc letal; se recomandă intervenţie imediată) şi/sau neuropatie vegetativă severă se întrerupe tratamentul cu bortezomib

**VI. PRESCRIPTORI:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialişti în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 175 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:**

* Leucemie limfatică cronică (LLC)
* Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
* Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.
* Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

**II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT**

* pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
* ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab sau Venetoclax\*)
* pacienţi care au primit anterior cel puţin o linie de tratament - în monoterapie sau în

în asociere cu bendamustina şi rituximab (BR)

* boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
* pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie
* pacienţii adulţi (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
* care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
* cărora li s-a administrat cel puţin o terapie anterioară - în monoterapie
* în asociere cu Rituximab (toate liniile)
* diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză şi dozări)

\*) pacienții adulți cu LLC netratati anterior care sunt în tratament cu ibrutinib in monoterapie de maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax daca se considera necesar conform modului de administrare din RCP)

**III. CRITERII DE EXCLUDERE**

* hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
* sarcină
* insuficienţă hepatică severă clasa Child Pugh C

**IV. TRATAMENT:**

* comprimate filmate, concentratie 140 mg, 280 mg, 420 mg si 560 mg
* capsule, concentrație 140 mg

**Doze**

* Pentru LLC sau SLL doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
* Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
* Pentru MW doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg ( 1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

**Medicamente asociate**

* **Pentru tratamentul asociat cu R in LLC prima linie**
* Rituximab 50 mg/m2 IV, ziua 1, ciclul 2, apoi 325 mg/m2 IV, ziua 2, ciclu 2 urmat de Rituximab 500 mg/m2 IV,ziua1, ciclurile 3-7
* **Pentru tratamentul asociat cu R in MW**
  + Rituximab administrat săptămânal în doză de 375 mg/m2 timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 1-4**) urmat de o a doua cură de rituximab administrat săptămânal timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 17-20**) la un interval de 3 luni
* **Pentru tratamentul asociat cu BR:**
* Doza de bendamustină este de 70 mg/m2 administrată prin perfuzie IV timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 și 3, și în Ciclurile 2-6, în Zilele 1 și 2 timp de până la 6 cicluri.
* Rituximab este administrat la o doză de 375 mg/m2, în primul ciclu, Ziua 1, și la o doză de 500 mg/m2 în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua .
* **Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:**
* Doza de obinutuzumab este de 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 și 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărțită între ziua 1 (100 mg) și ziua 2 (900 mg)
* **Pentru tratamentul asociat cu venetoclax**
* În tratamentul LLC, în asociere cu venetoclax, ibrutinib trebuie administrat în monoterapie timp de 3 cicluri (1 ciclu cuprinde 28 zile), urmat de 12 cicluri de ibrutinib plus venetoclax.
* Venetoclax se administrează zilnic, începând cu doza de 20 mg timp de 1 săptămână, și continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg și, respectiv, 200 mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic

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

În cazul utilizării ibrutinib în asociere cu terapii anti-CD20, se recomandă ca acesta să fie administrat înainte de rituximab sau obinutuzumab dacă administrarea are loc în aceeași zi

**Mod de administrare**

Ibrutinibul trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apa la aproximativ aceeasi ora in fiecare zi. Capsulele se inghit intregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mesteca. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie sparte sau mestecate. **NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.**

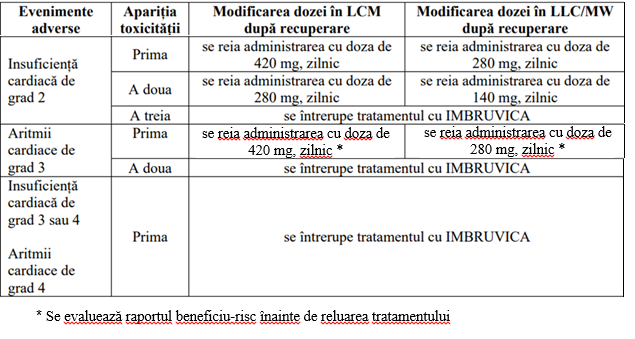
**Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
* Sarcină
* La pacienţii trataţi cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conţin sunătoare
* La pacienții cu LLC, este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei

**Ajustarea dozelor**

* Terapia cu ibrutinib trebuie întreruptă în cazul apariției insuficienței cardiace nou instalate sau agravate de grad 2, aritmiilor cardiace de grad 3, în caz detoxicități non-hematologice de grad ≥ 3, în caz de neutropenie de grad ≥ 3 însoțită de infecție sau febră, sau hemotoxicitate de grad 4. După ce simptomele induse de toxicitate s-au remis până la gradul 1 sau valoarea inițială (de recuperare), se reia terapia cu ibrutinib la doza recomandată conform tabelelor de mai jos.

Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse de insuficiență cardiacă sau aritmii cardiace sunt descrise mai jos:



Modificările de doză recomandate pentru evenimente adverse non-cardiace sunt descrise mai jos:

Table

Description automatically generated

* pentru pacienţii vârstnici nu este necesară ajustarea dozei
* insuficienţa renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţa renală; la pacienţii cu insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib se va administra numai dacă beneficiile depăşesc riscurile, iar pacienţii trebuie monitorizaţi îndeaproape pentru semne de toxicitate.
* insuficienţa hepatică - la pacienţii cu funcţia hepatică afectată uşor sau moderat (Child- Pugh cls A şi B) doza recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienţii cu disfuncţie hepatică severă.
* Omiterea dozei- în cazul în care se omite administrarea dozei de ibrutinib la ora programată, aceasta se poate administra cât mai curând posibil în aceeași zi, revenind la programul normal în ziua următoare.Pacientul nu trebuie să administreze capsule suplimentare pentru a compensa doza omisă.

**Interacţiuni medicamentoase**

* Medicamentele care au un mecanism de acţiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acţiunea ibrutinib şi trebuiesc evitate.

Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

* + În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (până la 7 zile sau mai puţin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.
  + În cazul inhibitorilor moderaţi: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariţia fenomenelor de toxicitate.
* Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă uşor CYP3A.
* Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderaţi ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentraţia plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenţie a pacientului pentru lipsa eficacităţii.

Inductorii slabi pot fi utilizaţi concomitent cu ibrutinibul cu condiţia monitorizării pacienţilor pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Pentru Venetoclax- a se vedea protocolul terapeutic L01XX52

**Perioada de tratament.**

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

**V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici şi periodicitate)**

Se recomanda monitorizarea atenta pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologica (febra şi infectii, sangerare, sdr. de leucostaza) sau non-hematologica.

Se recomanda monitorizarea hemogramei, functiei hepatice, renale, electrolitilor, EKG; efectuarea initial si apoi monitorizare periodica sau la aprecierea medicului.

Pacientii trebuie monitorizati pentru aparitia febrei, neutropeniei si infectiilor si trebuie instituita terapia antiinfectioasa adecvata, dupa caz.

La pacientii cu factori de risc cardiac, hipertensiune arteriala, infectii acute si antecedente de fibrilatie atriala se recomanda monitorizarea clinica periodica a pacientilor pentru fibrilatie atriala. Pacientii care dezvolta simptome de aritmii sau dispnee nou instalata trebuie evaluati clinic si EKG.

Se recomanda monitorizarea cu atentie a pacientilor care prezinta volum tumoral crescut inainte de tratament si luarea masurilor corespunzatoare pentru sindromul de liza tumorala.

Pacientii trebuie monitorizati pentru aparitia cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonara interstitiala.

**VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT**

* Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în LLC sau SLL şi LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin’s lymphoma):
  + criterii hematologice: dispariţia/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei şi trombopeniei şi
  + clinic: reducerea/dispariţia adenopatiilor periferice şi organomegaliilor, a semnelor generale.
* Eficienţa tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

**VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI**

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

* când apare progresia bolii sub tratament şi se pierde beneficiul clinic;
* când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
* când pacientul necesită obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
* sarcină.

**Nota:** Dacă se suspectează LMP (leucoencefalopatie multifocală progresivă) trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate, iar tratamentul trebuie intrerupt până la excluderea LMP. Dacă există incertitudini, trebuie avute în vedere consultul neurologic și măsuri adecvate pentru diagnosticul LMP, inclusiv explorare IRM, de preferință cu substanță de contrast, analiza lichidului cefalorahidian (LCR) pentru depistarea ADN ul virusului JC și repetarea evaluărilor neurologice.

**Particularităţi:**

**Limfocitoza ca efect farmacodinamic**

* după iniţierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienţii cu LLC / SLL trataţi cu ibrutinib, s-a observat o creştere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creştere de ≥ 50% faţă de valoarea iniţială şi un număr absolut > 5000/mmc), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
* această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic şi NU trebuie considerată boală progresivă, în absenţa altor constatări clinice.
* apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) şi de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienţii cu LLC.

**VIII. ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE:**

* Ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
* Warfarina sau alţi antagonişti ai vitaminei K - NU trebuie administraţi concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de peşte şi preparatele cu vitamina E.
* Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- şi post-operator în funcţie de tipul intervenţiei chirurgicale şi riscul de sângerare.
* În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
* În prezenţa semnelor de boală pulmonară interstiţială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib şi se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile şi beneficiile tratamentului cu ibrutinib şi în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
* La pacienţii cu fibrilaţie atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
* La pacienţii cu fibrilaţie atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
* La pacienţii cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauţie şi monitorizare atentă.
* În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepţie.
* alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib
* risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
* testare pentru infecţie VHB înaintea începerii tratamentului;
* la pacienţii cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice
* monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor şi simptomelor infecţiei active cu VHB, pe toată durata tratamentului şi apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
* Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii şi astfel se asociază cu riscul de SLT (sindrom de liză tumorală) în faza iniţială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni la toți pacienții cu LLC, indiferent de încărcătura tumorală și de alte caracteristici ale pacientului. Modificări ale valorilor electroliţilor sugestive pentru SLT care necesită tratament prompt pot să apară încă de la 6 până la 8 ore după administrarea primei doze de venetoclax şi la fiecare creştere a dozei. Trebuie evaluați factorii specifici pacientului pentru nivelul riscului de apariție al SLT și trebuie asigurată o hidratare profilactică și trebuie administrate medicamente care scad acidul uric pacienților înainte de prima doză de venetoclax, pentru a reduce riscul de SLT. Înainte de începerea tratamentului cu venetoclax, trebuie evaluată încărcătura tumorală la toți pacienții, inclusiv radiologic (de exemplu, tomografie computerizată [CT]). Trebuie să se efectueze teste biochimice sanguine (potasiu, acid uric, fosfor, calciu şi creatinină) și trebuie corectate valorile anormale pre-existente

**IX. PRESCRIPTORI**

Medici specialişti hematologi (sau, după caz, specialişti de oncologie medicală).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”

1. **Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 199 cod (L032C) se abrogă.**
2. **Protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 206 cod (L047C) se abrogă.**
3. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 213 cod (L04AX06): DCI POMALIDOMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII**

* MIELOMUL MULTIPLU (MM)

**II. CRITERII DE INCLUDERE**

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

**III. CRITERII DE EXCLUDERE/CONTRAINDICAȚII**

* hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
* sarcina
* femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condiţiile Programului de prevenire a sarcinii
* pacienţi de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
* vârsta sub 18 ani

**IV. TRATAMENT**

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în tratamentul mielomului multiplu; schema de tratament va fi menţinută sau modificată, în funcţie de datele clinice şi de laborator.

**Mod de administrare:**

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

**Doza recomandată:**

* **Pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă**

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

Bortezomib: doza iniţială recomandată de este de 1,3 mg/m2, administrată o dată pe zi pe cale intravenoasă sau subcutanată, ȋn zilele prezentate ȋn Tabelul 1. Doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg o dată pe zi, administrată pe cale orală, ȋn zilele prezentate ȋn Tabelul 1.

Tratamentul cu pomalidomidă în asociere cu bortezomib şi dexametazonă trebuie administrat până la apariţia progresiei bolii sau a unei toxicităţi inacceptabile

Pomalidomida este administrată în asociere cu bortezomib şi dexametazonă, aşa cum este prezentat în tabelul 1.

**Tabelul 1. Schema terapeutică recomandată pentru pomalidomida în asociere cu bortezomib şi dexametazonă**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Ciclul 1-8 | Ziua (din ciclul de 21 zile) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
|  | Pomalidomidă (4 mg) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Bortezomib (1,3 mg/m2) | • |  |  | • |  |  |  | • |  |  | • |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Dexametazonă (20 mg) \* | • | • |  | • | • |  |  | • | • |  | • | • |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Începând cu Ciclul 9 | Ziua (din ciclul de 21 zile) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 |
|  | Pomalidomidă (4 mg) | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Bortezomib (1,3 mg/m2) | • |  |  |  |  |  |  | • |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | Dexametazonă (20 mg) \* | • | • |  |  |  |  |  | • | • |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

**\*** Pentru pacienţii cu vârsta > 75 ani, vezi Grupe speciale de pacienţi.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

* **Pomalidomidă în asociere cu bortezomib și dexametazonă Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă.**

Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, doza inițială de dexametazonă este de: • Pentru ciclurile 1 până la 8: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 și 12 ale fiecărui ciclu de 21 de zile • Pentru ciclurile 9 și ulterior: 10 mg o dată pe zi în Zilele 1, 2, 8 și 9 ale fiecărui ciclu de 21 de zile.

* **Pomalidomidă în asociere cu dexametazonă Nu este necesară ajustarea dozei pentru pomalidomidă. Pentru pacienții cu vârsta > 75 ani, doza inițială de dexametazonă este de: • 20 mg o dată pe zi în ziua 1, 8, 15 și 22 a fiecărui ciclu de 28 zile**.

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

Pentru a începe un nou ciclu de tratament cu pomalidomidă, numărul de neutrofile trebuie să fie ≥ 1 x 109/l şi numărul de trombocite trebuie să fie ≥ 50 x 109/l.

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
|  | Toxicitate | Modificarea dozei |
|  | Neutropenie\* | |
|  | NAN\*\* < 0,5 x 109/l sau neutropenie febrilă (febră ≥ 38,5°C şi NAN < 1 x 109/l) | întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG\*\*\*. |
|  |
|  | NAN revine la ≥ 1 x 109/l | reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară. |
|  | Pentru fiecare scădere ulterioară < 0,5 x 109/l | întreruperea tratamentului cu pomalidomidă. |
|  | Trombocitopenie | |
|  | Număr de trombocite < 25 x 109/l | întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; monitorizarea săptămânală a HLG\*\*\*. |
|  | Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 109/l | reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară. |
|  | Pentru fiecare scădere ulterioară < 25 x 109/l | întreruperea tratamentului cu pomalidomidă. |
|  | Numărul de trombocite revine la ≥ 50 x 109/l | reluarea tratamentului cu pomalidomidă la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară. |
|  | Erupţie cutanată tranzitorie | |
|  | Erupţie cutanată tranzitorie = gradul 2-3 | se va lua în considerare întreruperea sau încetarea administrării tratamentului cu pomalidomidă. |
|  | Erupţie cutanată tranzitorie = gradul 4 sau apariţia veziculelor (inclusiv angioedem, erupţie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspicionează sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (TEN) sau reacţia medicamentoasă cu eozinofilie şi simptome sistemice (RMESS)). | se va înceta definitiv tratamentul |
|  | Altele | |
|  | Alte reacţii adverse mediate ≥ gradul 3 legate de pomalidomidă | întreruperea tratamentului cu pomalidomidă pentru perioada rămasă a ciclului; se va relua la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară, în următorul ciclu (reacţia adversă trebuie să fie remisă sau ameliorată la ≤ gradul 2 înaintea reluării dozelor). |

Instrucţiunile privind modificarea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib şi dexametazonă şi pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

**\*** În caz de neutropenie, medicul trebuie să ia în considerare utilizarea factorilor de creştere.

**\*\*** NAN - Număr absolut de neutrofile,

**\*\*\*** HLG - Hemograma completă.

**Tabelul 3. Reducerea dozei de pomalidomidă**

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

Reducerea dozei din acest tabel se aplică pomalidomidei în asociere cu bortezomib şi dexametazonă şi pomalidomidei în asociere cu dexametazonă.

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

În cazul în care apar reactii adverse care nu pot fi gestionate de catre medicul specialist cu formelele farmaceutice disponibie în Romania (Pomalidomida 4 mg si Pomalidomida 3 mg), se recomanda intreruperea temporara a tratamentului.

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

Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei pentru dexametazonă cu doză scăzută ȋn cazul reacţiilor adverse asociate, sunt prezentate în Tabelele 4 şi 5 de mai jos.

**Tabelul 4. Instrucţiuni privind modificarea dozei de dexametazonă**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
|  | Toxicitate | Modificarea dozei |
|  | Dispepsie = gradul 1-2 | se menţine doza şi se tratează cu blocanţi ai receptorilor de histamină (H2) sau medicamente echivalente; se va scădea cu un nivel de doză dacă simptomele persistă. |
|  | Dispepsie ≥ gradul 3 | se întrerupe doza până când simptomele sunt controlate; se adaugă un blocant H2 sau un medicament echivalent şi se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară. |
|  | Edem ≥ gradul 3 | se utilizează diuretice după cum este necesar şi se scade doza cu un nivel de doză. |
|  | Confuzie sau modificări ale dispoziţiei ≥ gradul 2 | se întrerupe doza până la dispariţia simptomelor; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară. |
|  | Slăbiciune musculară ≥ gradul 2 | se întrerupe doza până la slăbiciune musculară ≤ gradul 1; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară. |
|  | Hiperglicemie ≥ gradul 3 | se scade doza cu un nivel de dozaj; se tratează cu insulină sau medicamente antidiabetice orale, după necesităţi. |
|  | Pancreatită acută | se opreşte dexametazona din cadrul regimului terapeutic. |
|  | Alte reacţii adverse legate de dexametazonă ≥ gradul 3 | se opreşte administrarea dozelor de dexametazonă până la rezolvarea reacţiilor adverse la ≤ gradul 2; se reia la un nivel de doză cu o treaptă sub doza anterioară. |

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

**Tabelul 5. Scăderea dozei de dexametazonă**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  | Nivel de doză | ≤ 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile) | > 75 ani Doză (Ciclul 1-8: Zilele 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 ale unui ciclu de 21 de zile Ciclul ≥ 9: Zilele 1, 2, 8, 9 ale unui ciclu de 21 de zile) |
|  | Doză iniţială | 20 mg | 10 mg |
|  | Nivel de doză -1 | 12 mg | 6 mg |
|  | Nivel de doză -2 | 8 mg | 4 mg |

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

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

* **Pomalidomidă în asociere cu dexametazona**

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

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

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

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

Instrucţiunile privind întreruperea sau scăderea dozei de pomalidomidă în cazul reacţiilor adverse mediate sunt prezentate în Tabelele 2 şi 3.

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

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

**Tabelul 6. Scăderea dozei de dexametazonă**

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

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

**V. MONITORIZAREA TRATAMENULUI. ATENŢIONĂRI şi PRECAUŢII**

**A. Teratogenicitate**

**a.** Pentru pacienţii de sex feminin:

* Pomalidomida, asemănătoare din punct de vedere structural cu talidomida, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii deoarece se prevede un efect teratogen.
* Condiţiile Programului de prevenire a sarcinii trebuie îndeplinite în cazul tuturor pacientelor, cu excepţia cazurilor în care există dovezi sigure privind faptul că pacientele respective nu se mai află în perioada fertilă.
* Criterii pentru femeile care nu se mai află în perioada fertilă (trebuie îndeplinit cel puţin unul dintre criterii):
  + vârsta > 50 ani şi amenoree instalată în mod natural de > 1 an (amenoreea instalată în urma tratamentului citostatic sau în timpul alăptării nu exclude posibilitatea ca pacienta să fie în perioada fertilă)
  + insuficienţă ovariană prematură confirmată de către un medic specialist ginecolog
  + salpingo-ovarectomie bilaterală sau histerectomie în antecedente
  + genotip XY, sindrom Turner, agenezie uterină
* Pomalidomida este contraindicată femeilor aflate în perioada fertilă, cu excepţia cazurilor în care sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:
  + pacienta înţelege riscul teratogen prevăzut pentru făt
  + pacienta înţelege necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace, în mod continuu, începând cu cel puţin 4 săptămâni înaintea iniţierii tratamentului, pe toată durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului
  + pacienta aflată în perioada fertilă trebuie să urmeze toate recomandările privind măsurile contraceptive eficace, chiar dacă prezintă amenoree
  + pacienta trebuie să fie capabilă să aplice măsurile contraceptive eficace
  + pacienta este informată şi înţelege posibilele consecinţele ale unei sarcini, precum şi necesitatea de a consulta imediat un medic, în cazul în care există riscul de a fi gravidă
  + pacienta înţelege necesitatea de a începe tratamentul imediat după ce i se eliberează pomalidomidă, în urma obţinerii unui rezultat negativ la testul de sarcină
  + pacienta înţelege necesitatea de a efectua teste de sarcină şi acceptă efectuarea acestora la intervale de cel puţin 4 săptămâni, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată
  + pacienta confirmă că înţelege riscurile şi precauţiile necesare asociate cu utilizarea pomalidomidei.
* Pentru femeile aflate în perioada fertilă, medicul care prescrie medicamentul trebuie să se asigure că:
  + pacienta îndeplineşte condiţiile specificate în Programul de prevenire a sarcinii, incluzând confirmarea faptului că pacienta are o capacitate adecvată de înţelegere
  + pacienta a luat cunoştinţă de condiţiile menţionate mai sus.

**b.** Pentru pacienţii de sex masculin

* datele farmacocinetice au demonstrat că pomalidomida este prezentă în sperma umană în timpul tratamentului.
* toţi pacienţii de sex masculin cărora li se administrează pomalidomidă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:
  + pacientul înţelege riscul teratogen prevăzut, în cazul în care are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă.
  + pacientul înţelege necesitatea utilizării prezervativelor dacă are raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, care nu utilizează metode contraceptive eficace pe toată durata tratamentului, pe parcursul întreruperii administrării şi timp de 7 zile după întreruperea administrării dozei şi/sau oprirea tratamentului; sunt incluşi şi pacienţii de sex masculin vasectomizaţi, care trebuie să utilizeze prezervativul dacă au raporturi sexuale cu o femeie gravidă sau aflată în perioada fertilă, întrucât lichidul seminal poate conţine pomalidomidă chiar şi în absenţa spermatozoizilor.
  + pacientul înţelege că, dacă partenera sa rămâne gravidă în timp ce lui i se administrează pomalidomidă sau în decurs de 7 zile după ce acesta a încetat administrarea pomalidomidei, trebuie să îşi informeze imediat medicul curant, iar partenerei sale i se recomandă să se adreseze unui medic specialist sau cu experienţă în teratologie, pentru evaluare şi recomandări.

**c.** Contracepţie

* Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze cel puţin o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni înainte de tratament, pe durata tratamentului şi timp de cel puţin 4 săptămâni după întreruperea definitivă a tratamentului cu pomalidomidă, inclusiv pe durata întreruperii temporare a tratamentului, cu excepţia cazului în care pacienta se angajează să menţină o abstinenţă totală şi continuă, confirmată lunar.
* Dacă nu utilizează o metodă contraceptivă eficace, pacienta trebuie să se adreseze personalului medical calificat, pentru recomandări privind iniţierea contracepţiei.
* Metode contraceptive adecvate:
  + implantul contraceptiv
  + dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel
  + acetatul de medroxiprogesteron, preparat retard
  + sterilizarea tubară
  + rapoarte sexuale numai cu un partener vasectomizat; vasectomia trebuie confirmată prin două analize ale spermei cu rezultate negative
  + anticoncepţionale care inhibă ovulaţia care conţin numai progesteron (desogestrel)
* Atenţionări:
  + pacientele cu mielom multiplu cărora li se administrează pomalidomidă şi dexametazonă, prezintă un risc crescut de tromboembolie venoasă, ca urmare nu se recomandă administrarea de contraceptive orale combinate; dacă o pacientă utilizează în mod obişnuit un contraceptiv oral combinat, acesta trebuie înlocuit cu una dintre metodele contraceptive eficace enumerate mai sus; riscul tromboemboliei venoase se menţine timp de 4-6 săptămâni după întreruperea administrării unui contraceptiv oral combinat.
  + eficacitatea contraceptivelor steroidiene poate fi scăzută în timpul tratamentului concomitent cu dexametazonă.
  + implanturile şi dispozitivele intrauterine cu eliberare de levonorgestrel prezintă un risc crescut de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a hemoragiilor vaginale neregulate; trebuie evaluată necesitatea instituirii unui tratament profilactic cu antibiotice, în special la pacientele cu neutropenie.
  + introducerea dispozitivelor intrauterine cu eliberare de cupru nu este în general recomandată, din cauza riscului potenţial de infecţie în momentul inserţiei şi de apariţie a unor pierderi de sânge semnificative la menstruaţie, care pot determina complicaţii la pacientele cu neutropenie severă sau trombocitopenie severă.

**d.** Teste de sarcină

* femeile aflate în perioada fertilă trebuie să efectueze, sub supraveghere medicală, teste de sarcină având o sensibilitate de cel puţin 25 mUI/ml
* în mod ideal, testul de sarcină, emiterea prescripţiei medicale şi eliberarea medicamentului trebuie efectuate în aceeaşi zi
* la femeile aflate în perioada fertilă, pomalidomida trebuie eliberată într-un interval de 7 zile de la data emiterii prescripţiei medicale.
* Înaintea iniţierii tratamentului
* testul de sarcină trebuie efectuat, sub supraveghere medicală, în timpul consultaţiei medicale în care se prescrie pomalidomidă sau într-un interval de 3 zile înaintea consultaţiei, în condiţiile în care pacienta a utilizat o metodă contraceptivă eficace timp de cel puţin 4 săptămâni.
* testul trebuie să confirme faptul că pacienta nu este gravidă în momentul iniţierii tratamentului cu pomalidomidă.
* Monitorizarea pacientelor şi oprirea tratamentului
* testul de sarcină trebuie repetat, sub supraveghere medicală, cel puţin la fiecare 4 săptămâni, inclusiv după cel puţin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului, cu excepţia cazurilor de sterilizare tubară confirmată.
* testele de sarcină trebuie efectuate în ziua consultaţiei medicale în care se prescrie medicamentul sau în interval de 3 zile înaintea acestei consultaţii.

**e.** Precauţii suplimentare

* pacienţii trebuie instruiţi să nu dea niciodată acest medicament altei persoane, iar la sfârşitul tratamentului să restituie farmacistului toate capsulele neutilizate.
* pacienţii nu trebuie să doneze sânge sau spermă în timpul tratamentului (inclusiv în cursul întreruperilor administrării dozei) şi timp de 7 zile după întreruperea tratamentului cu pomalidomidă.
* prescripţia la femeile aflate la vârsta fertilă poate fi efectuată pe o durată maximă de 4 săptămâni iar prescripţia pentru toţi ceilalţi pacienţi poate fi efectuată pe o durată maximă de 12 săptămâni.

**B. Alăptarea.**

* din cauza reacţiilor adverse posibile ale pomalidomidei la copiii alăptaţi, trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe administrarea medicamentului, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul terapiei pentru femeie.

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

* hemograma completă trebuie efectuată la momentul iniţial, săptămânal în primele 8 săptămâni şi apoi lunar.
* poate fi necesară modificarea dozei
* poate fi necesară administrarea substituţiei cu produse de sânge şi/sau factori de creştere.

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

* evaluarea atentă a factorilor de risc preexistenţi ai pacientului
* pacienţii cu factori de risc cunoscuţi pentru tromboembolie - incluzând tromboză precedentă - trebuie monitorizaţi strict
* scăderea la minim a tuturor factorilor de risc care pot fi modificaţi (ex: fumat, hipertensiune arterială şi hiperlipidemie)
* se recomandă tratamentul anticoagulant (cu excepţia cazului în care acesta este contraindicat): acidul acetilsalicilic, warfarina, heparina sau clopidogrel, în special la pacienţii cu factori de risc trombotic suplimentari.
* medicamentele eritropietice, ca şi medicamentele care pot creşte riscul de evenimente tromboembolice, trebuie utilizate cu precauţie.

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

* evaluarea atentă a pacienţilor înaintea şi în timpul tratamentului, utilizând măsurile standard de screening al neoplaziilor în vederea identificării tumorilor maligne primare şi începerea tratamentului conform indicaţiilor.

**F. Reacţii alergice şi reacţii cutanate severe**

* la utilizarea pomalidomidei au fost raportate angioedem şi reacţii cutanate severe, inclusiv Sindrom Stevens Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (TEN) sau reacţie la medicament cu eozinofilie şi simptome sistemice (RMESS)
* administrarea pomalidomidei trebuie întreruptă în caz de erupţie cutanată exfoliativă sau buloasă sau dacă se suspectează SSJ, TEN sau RMESS şi nu trebuie reluată după întreruperea administrării din cauza acestor reacţii.
* în caz de angioedem, administrarea de pomalidomidă trebuie încetată definitiv.
* pacienţilor cu antecedente de erupţii cutanate tranzitorii asociate cu administrarea de lenalidomidă sau talidomidă nu trebuie să li se administreze pomalidomidă

**G. Reactivarea hepatitei B**

* trebuie stabilit statutul viral al hepatitei B înainte de iniţierea tratamentului cu pomalidomidă.
* pentru pacienţii cu rezultat pozitiv la testul pentru infecţia cu VHB, se recomandă adresarea
* către un medic specialist în tratamentul hepatitei B.
* trebuie procedat cu prudenţă la utilizarea pomalidomidei în asociere cu dexametazonă la pacienţii cu antecedente de infecţie cu VHB, inclusiv pacienţii care au status pozitiv pentru anticorpi anti-HBc, dar negativ pentru AgHBs; aceşti pacienţi trebuie monitorizaţi cu atenţie pentru depistarea semnelor şi simptomelor de infecţie activă cu VHB pe parcursul tratamentului.

**H. Insuficienţa renală**

* la pacienţii aflaţi în regim de hemodializă, în zilele în care se efectuează şedinţe de hemodializă, doza de pomalidomidă trebuie administrată după efectuarea hemodializei.

**I. Disfuncţie cardiacă**

* s-au raportat evenimente cardiace, inclusiv insuficienţă cardiacă congestivă, edem pulmonar şi fibrilaţie atrială, în principal la pacienţi cu boală cardiacă preexistentă sau factori de risc cardiac.
* precauţie adecvată; monitorizare periodică pentru depistarea semnelor sau simptomelor de evenimente cardiace.

**J. Boală pulmonară interstiţială (BPI)**

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

**K. Neuropatie periferică**

* la pacienţii cu neuropatie periferică manifestă ≥ gradul 2 se impune precauţie când se ia în considerare tratamentul cu pomalidomidă

**VI. CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂŢII TERAPEUTICE**

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

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

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

**VII. PRESCRIPTORI:**

Iniţierea şi continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 217 cod (M05BX04): DCI DENOSUMAB (PROLIA)**

**I. Indicaţii:**

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză cu risc crescut de fracturi după tratamentul iniţiat cu bifosfonaţi sau care au intoleranţă sau contraindicaţie la bifosfonaţi.

**II. Criterii de includere**

**A.** Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză care au primit terapie antiresorbtivă minim 3 ani şi care îndeplinesc unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

1. a.au avut fractură de fragilitate definită ca fractură spontană sau la traumatisme minime apărută în perioada de adult
2. b.au scor T< = −2 DS şi asociază alţi 3 factori de risc din tabelul de mai jos

|  |  |
| --- | --- |
| **Factorii de risc incluşi în**  **calcularea FRAX (WHO)** | **Caracteristici** |
| Vârsta | > 65 ani la femei |
| Menopauza precoce | Ultima menstruaţie înainte de 40 de ani \* |
| IMC (indice de masă corporală) | < 20 Kg/m2 |
| Tratament cu glucocorticoizi | Terapia anterioară (minim 3 luni) sau actuală cu corticosteroizi sistemici  > = 7,5 mg/zi prednison sau echivalent |
| Consum de alcool | Minim 3 unităţi/zi (Echivalentul este un pahar standard de bere (285 ml), o singură măsură de tărie (30 ml), un pahar mediu de vin (120 ml), sau o măsură de aperitiv (60 ml))\* |
| Istoric familial de fractură de şold | Fractura de şold la unul dintre părinţi\* |
| Fumatul activ | Pacient fumător în prezent \* |
| Artrita reumatoidă | Diagnostic confirmat |
| Oteoporoza secundara | Pacientul prezintă o afecţiune asociată cu osteoporoza: diabet zaharat tip 1 (insulinodependent), osteogeneza imperfectă, hipertiroidism vechi, netratat, hipogonadism, malnutriţie cronică, malabsorbţie, boala hepatica cronică, tratamentul cu inhibitori de aromatază |

\* factori de risc care se vor proba pe baza declaraţiei pacientului

**B.** Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză la care tratamentul cu bisfosfonaţi este contraindicat, sau există intoleranţă la tratamentul cu bisfosfonaţi;

**C.** Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză în condiţiile lipsei de răspuns la tratamentul cu bisfosfonaţi. Lipsa de răspuns este definită ca minim 12 luni de tratament cu bifosfonaţi şi unul dintre cele 2 criterii de mai jos:

1. a.apariţia unei fracturi de fragilitate în perioada tratamentului, după minim 12 luni de la iniţierea acestuia
2. b.pierdere de densitate minerală osoasă (DMO) măsurată prin DXA (dual x-ray absorbtiometry = absorbţiometrie duală cu raze X), > = 5% la nivelul coloanei lombare sau colului femural, sau 4% la nivelul şoldului total, repetată la > = 1 an

**D.** Pacienţi (femei în postmenopauză) aflaţi deja în tratament cu denosumab şi care, la momentul iniţierii tratamentului cu denosumab, respectau indicaţia compensată şi unul din criteriile de eligibilitate de mai sus. Pauza de tratament (drug holiday) nu se recomandă.

**E. Pacienţi (femei în postmenopauză) cu osteoporoză tratati anterior cu terapie anabolizanta**

**III. Iniţierea tratamentului** (documente/investigaţii):

* 1. Dacă este cazul, DXA şold şi/sau DXA coloană. În condiţiile imposibilităţii măsurării DMO la nivelul coloanei lombare şi şoldului, se va efectua DXA antebraţ (33% radius)
  2. Imagistică - pentru documentarea diagnosticului de fractură, una din următoarele: radiografie simplă, RMN, CT sau documente medicale justificative pentru alte fracturi de fragilitate nonvertebrale;
  3. Tratament anterior pentru osteoporoză;
  4. Calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, 25 OH vitamina D (determinarea nu este necesară în cazul în care pacientul se află în terapie cu alfacalcidol), alte investigaţii necesare pentru screening-ul cauzelor secundare de osteoporoză conform recomandării medicului curant

**IV. Doze şi mod de administrare**

Doza recomandată de Prolia este de 60 mg administrată sub forma unei singure injecţii subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a braţului.

Pacienţii trebuie să primească suplimente adecvate de calciu (1000-1200 mg/zi) şi vitamină D (800-1000 UI/zi) în cazul suficienţei de vitamină D şi al unei funcţii renale normale. Se va corecta deficitul de vitamină D dacă există, şi se administrează metaboliţi activi ai vitaminei D la cei cu funcţie renală afectată, la indicaţia medicului curant.

**V. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi. (lista excipienţi: Acid acetic glacial; Hidroxid de sodiu; Sorbitol (E420); Polisorbat 20; Apă pentru preparate injectabile).

**VI. Alte precauţii şi recomandări**

1. Este important să se identifice pacienţii cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu şi vitamină D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentraţiei de calciu înainte de fiecare doză, şi la pacienţii cu predispoziţie la hipocalcemie (în mod special la cei cu insuficienţă renală severă), în decurs de două săptămâni după doza iniţială.

Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia.

1. Pauza de tratament (Drug holiday) nu este recomandată, deoarece markerii biochimici ai turnoverului osos revin la nivelul iniţial al tratamentului cu denosumab în 18-24 luni, iar riscul de fracturi noi vertebrale va creşte.
2. Întreruperea tratamentului cu denosumab, în cazul unor reacţii adverse sau ameliorării semnificative a riscului de fractură se va face la recomandarea medicului specialist, cu recomandarea continuării tratamentului minim 1 an cu bifosfonat cu remanenţă osoasă mare, pentru a evita creşterea riscului de fracturi la întreruperea tratamentului cu denosumab.

**VII. Monitorizare**

* 1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament): evaluare DXA la 2 ani sau la recomandarea medicului curant;
  2. Analize biochimice: calcemie, fosfatemie, creatinină/clearance creatinină, la 6 luni.

VIII. Medicii prescriptori

Iniţierea şi continuarea se face de către medici cu specialitatea endocrinologie, reumatologie, medicină fizică şi de reabilitare.”

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

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

1. **Indicaţii terapeutice:**

Astmul alergic sever refractar insuficient controlat cu doze mari de corticosteroid inhalator în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune, cu nivele de IgE serice totale în intervalul acceptat (30UI/ml-1500UI/ml)

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

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

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

1. **Criterii de excludere:**

Hipersensibilitate / intoleranţă la omalizumab sau la unul din excipienţi

1. **Tratament:**

Posologie:

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

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

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

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

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

* + 1. Durata: Omalizumab se administrează iniţial pe o durată de 16 săptămâni, urmată de o evaluare de către medicul curant pentru a stabili efectul tratamentului asupra controlului astmului (vezi monitorizare). În cazul unui efect favorabil, tratamentul se administrează indefinit, cu reevaluarea anuală a efectului şi continuarea tratamentului la cei cu efect favorabil.
    2. Mod de administrare

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

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

* + 1. Reactii adverse posibile

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

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

1. **Atentionari şi precautii pentru utilizare**

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

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

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

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

*3.Sindromul Churg-Strauss şi sindromul hipereozinofilic*

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

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

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

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

*4. Infestari parazitare (helminti)*

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

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

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

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

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

1. **Monitorizarea tratamentului:**

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

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

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

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

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

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

1. **Criterii pentru intreruperea tratamentului**

**Intreruperea tratamentului cu Omalizumab**

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

1. **Prescriptori**

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM**

1. **Indicaţii terapeutice**

***Adulți și adolescenți***

Dupilumab este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca terapie adăugată de întreținere pentru astm sever, însoțit de inflamație de tip Th2, care este inadecvat controlata cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

***Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani***

Dupilumab este indicat la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, ca terapie adăugată de întreținere pentru astm sever, însoțit de inflamație de tip Th2, care este inadecvat controlata cu doze medii până la mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Inflamația de tip Th2 este o componenta importanta în mecanismul fiziopatologic al astmului.

Dupilumab este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 care exercită o acțiune inhibitorie asupra semnalizării celulare a interleukinei-4 (IL-4) și interleukinei-13(IL-13).

Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4 Rα/γc), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 Rα/IL-13Rα). IL-4 și IL-13 sunt factorii principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip Th2 la om, cum este astmul de tip Th2.

La pacienții tratați cu Dupilumab se produce blocarea timpurie a cascadei inflamatorii de tip Th2, interferând receptorii specifici pentru IL-4 si IL-13 și determinând un efect în lanț asupra unui număr mare de mediatori proinflamatori.

**II. Criterii de includere a pacientilor cu astm sever in tratament cu dupilumab**

**a) Criterii de includere:**

1. Adulți si adolescenți cu astm sever cu vârsta de 12 ani si peste;

2. Copii cu astm sever cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

3. Pacienți cu astm sever inadecvat controlat (avand exacerbări în ultimul an) cu doze mari de corticosteroizi inhalatori (CSI) sau controlați doar cu doze de corticosteroizi de administrare orală (CSO) (fie cea mai mica doza posibilă de CSO în cure intermitente, fie pacienți corticodependenți) care la evaluarea fenotipului de astm sever au un tip Th2 si conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA 2022) încă prezintă:

* Eozinofile in sânge ≥ 150 elemente/μL și mai puțin de 1500 elemente/ μL

**sau**

* FeNO ≥ 20 ppb

**sau**

* Eozinofile in sputa ≥ 2%

**sau**

* Elemente ale astmului alergic (pacienti sensibilizati la un aeroalergen avand IgE >30 UI/ml - 1300 UI/ml)

**sau**

* Necesitatea mentinerii CSO pentru a asigura controlul si lipsa exacerbarilor frecvente (≥ 2/an) care necesită corticoseroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1/an) care necesită spitalizare.

Daca eozinofilele si/sau FeNO nu sunt crescute se recomandă repetarea de până la 3 ori a determinarilor, la cel putin 1-2 săptămâni de la oprirea OCS sau de la reducerea la cea mai mica doza de OCS necesara pentru un control relativ al bolii.

4. Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:

1. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acţiune (tehnică inhalatorie corectă şi aderenţă la tratament confirmată de medicul curant);
2. managementul corect al comorbidităţilor (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiţii (fumatul de ţigarete sau vaping);

5. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA 2022, definită prin una dintre:

1. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);27
2. exacerbări frecvente (≥ 2/an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe (≥ 1/an) care necesită spitalizare.

\*CSO – corticoterapie orala

\*CSI - corticoterapie inhalatorie

\*FeNO – fracția de oxid nitric in aerul exhalat

**b) Criterii de excludere din tratamentul cu dupilumab**

* copii cu vârsta sub 6 ani, având astm bronșic sever

Contraindicații

* Hipersensibilitate/intoleranță la dupilumab sau la unul din excipienţi

**III. Tratament**

1. **Posologie**

**Doza recomandată la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste):**

La următoarele categorii de pacienți se recomanda o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni

* pacienți cu astm sever și care se află în tratament de menținere cu corticosteroizi orali
* pacienți cu astm sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă
* adulți cu astm sever și cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală

Pentru toți ceilalți pacienți, se recomanda o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg),

urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

**Doza recomandată** **la copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani,** în funcție de greutate:

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutate corporală a pacientului** | **Dozele inițială și ulterioare** |
| 15 kg - 30 kg | 100 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)  sau  300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 30 kg - 60 kg | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)  sau  300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W) |
| 60 kg sau peste | 200 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |

La copiii cu astm bronșic și dermatită atopică severă asociată, conform indicației aprobate, doza recomandată este:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Greutate corporală a pacientului** | **Doză inițială** | **Doze ulterioare** |
| 15 kg până la  mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15 | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)\*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15 |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |

\*doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului

**2. Durata terapiei:** dupilumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită la prima reevaluare (la 4 luni de la initiere, conform GINA 2022) si apoi cel puțin anual, în funcție de gradul de control, estimat prin severitatea afecțiunii și prin frecvența exacerbărilor. Tratamentul va fi continuat inca 6-12 luni pentru pacienții la care se menține răspunsul parțial favorabil, apoi reevaluare. Medicația va fi prelungită apoi doar la cei cu raspuns bun, in baza evaluării anuale.

**3. Mod de administrare**

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani, forma de prezentare adecvată pentru administrarea la această grupă de pacienți este seringa preumplută de dupilumab.

Dupilumab se administrează injectabil, subcutanat, la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical, și în regiunea superioară a brațului. Administrarea la nivelul regiunii superioare a brațului este recomandata doar dacă dupilumab este administrat de o altă persoană .

Fiecare seringă preumplută/stilou injector (pen) preumplut sunt pentru o singură utilizare.

Pentru doza inițială de 600 mg se administrează consecutiv două injecții de 300 mg, în două locuri de administrare diferite. Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție în parte.

Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Tratamentul cu dupilumab poate fi administrat injectabil la domiciliu, dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat, fie prin autoadministrare, fie administrat de persoana care îngrijește pacientul.

Se recomandă ca prima doză să se administreze sub supraveghere, în spital sau în cabinetul medical al specialistului ce iniţiaza terapia.

Pacienţilor și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare privind pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării.

În cazul pacienților copii, cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, administrarea primelor două doze de dupilumab se vor face sub supravegherea medicului prescriptor, următoarele putând fi efectuate în cabinetul medicului de familie, până la vizita de reevaluare, vizită destinată stabilirii existenței unui răspuns terapeutic. Ulterior, aparținătorii pot opta, în baza unui instructaj adecvat și a unui consimțământ semnat pentru administrare la domiciliu, de către persoana care îngrijește pacientul.

**4. Doză omisă**. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de două săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, așteptați până la următoarea doză conform programului inițial. Dacă este omisă administrarea unei doze la interval de 4 săptămâni, injecția trebuie administrată în decurs de 7 zile de la doza omisă, apoi reluați schema terapeutică inițială a pacientului. Dacă doza omisă nu este administrată în decurs de 7 zile, administrați doza, începând o nouă schemă terapeutică de la această dată

**5. Reacții adverse posibile**

***Reacții de hipersensibilitate:*** Dacă apare o reacție de hipersensibilitate sistemică (imediată sau

întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată.

Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacție anafilactică și angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la șapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab.

128

***Alte reacții adverse frecvente*** pot fi: reacții la locul de administrare al injecției (includ eritem,

edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, artralgie, herpes oral și eozinofilie.

Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacții asemănătoare cu boala serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă.

***Raportarea reacțiilor adverse.***

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze imediat orice reacție adversă suspectată a fi produsa de trapia cu dupilumab prin intermediul sistemului național de raportare (https://adr.anm.ro).

**IV. Atentionari si precautii speciale pentru utilizare**

1. Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea

tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienții se infestează în timpul tratamentului cu dupilumab și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.

2. Pacienții aflați în tratament cu dupilumab pot fi imunizați cu vaccinuri cu virusuri inactivate sau ce conțin subunități/fragmente virale (de exemplu vaccinarea pentru gripa sezonieră cu virus inactivat). Vaccinurile vii și vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu dupilumab, întrucât siguranța și eficacitatea clinică nu au fost încă stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacientului cu vaccinuri vii și vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu dupilumab.

3. Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potential justifică riscul posibil pentru făt. Se recomanda si opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaște dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru mamă. Se recomandă și opinia medicului pediatru/neonatolog

4. Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la inițierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv și sub directa supraveghere a unui medic.

5. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.

6. Intercurentele respiratorii apărute în timpul tratamentului nu necesită întreruperea administrării de dupilumab și trebuiesc tratate conform practicii curente vizând exacerbările.

**V. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab**

Evaluarea țintei terapeutice de către medicul specialist privind severitatea bolii şi a gradului de control al exacerbărilor se va face cel puțin la 4 luni de la inițierea tratamentului, prin următorii parametri (comparativ cu valorile preexistente inițierii tratamentului cu dupilumab):

1. Controlul astmului prin chestionarele de control al astmului la adult și copil ACT/ACTc sau ACQ (Anexele 2 și 3);

2. Prezența si frecvența exacerbărilor severe;

3. Spirometrii (in mod ideal vor fi facute 2 pe an, minim 1).

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

1. R**ăspuns favorabil complet** pentrutoate criteriile:

* ameliorarea scorului simptomatic ACT (vezi valorile de punctaj aferente controlului complet, pe varste) sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 puncte;
* ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare;
* dispariția exacerbărilor severe.

2. **Răspuns parțial favorabil** (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);

3. **Răspuns nefavorabil (**niciun criteriu de răspuns favorabil**)** sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții la care se menține răspunsul favorabil (complet sau parțial) pe o perioada de inca 6-12 luni, apoi reevaluare. Vor continua tratamentul cu dupilumab doar pacientii cu raspuns favorabil. Monitorizarea pacientilor si deciziile terapeutice vor fi personalizate in baza reevaluarilor la 3-6 luni interval.

**VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Oprirea tratamentului cu dupilumab se face prin:

1. Decizia unilaterala a pacientului de a întrerupe tratamentul;

2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament, a lipsei de aderența la tratament si la planul scris de actiune privind controlul bolii sau a răspunsului nefavorabil (lipsa răspunsului) după vizita de la 16 săptămâni de la inițierea făcută de specialist sau la vizita ce survine după perioada de extensie de 6-12 luni, recomandată la cei cu răspuns parțial favorabil, la momentul primei reevaluări.

**VII. Prescriptori**

Medicii care pot iniția terapia cu dupilumab sunt cei din specialităţile pneumologie, alergologie şi imunologie clinică, pneumologie pediatrica, pediatrie. Continuarea prescripției poate fi făcuta și de către medicii din ambulatoriu de specialitate clinic, in specialitățile mai sus mentionate sau de către medicul de familie, în baza scrisorii medicale transmisa de medicul care a initiat tratamentul, in dozele si pe durata prevazuta in aceasta (până la reevaluare). Calendarul reevaluărilor necesare fiecarui caz in parte, va fi comunicat prin scrisoarea medicală.”

**Anexa 1.**

**Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2022**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Adulți și adolescenți (> 12 ani)** | | | |
| **Corticosteroid inhalator** | **doză zilnică (mcg) (doza masurata)** | | |
| **Mica** | **Medie** | **Mare** |
| Beclometazonă dipropionat (CFC) | **200-500** | **500-1000** | **≥1000** |
| Beclometazonă dipropionat (HFA) | **100-200** | **200-400** | **≥400** |
| Budesonidă (DPI) | **200-400** | **400-800** | **≥800** |
| Ciclesonidă (HFA) | **80-160** | **160-320** | **≥320** |
| Fluticazonă furoat (DPI) | **100** | **n/a** | **≥200** |
| Fluticazonă propionat (DPI) | **100-250** | **250-500** | **≥500** |
| Fluticazonă propionat (HFA) | **100-250** | **250-500** | **≥500** |
| Mometazonă furoat | **110-220** | **220-440** | **≥440** |
| Triamcinolon acetonid | **400-1000** | **1000-2000** | **≥2000** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani** | | | |
| **Corticosteroid inhalator** | **doză zilnică (mcg) (doza masurata)** | | |
| **Mica** | **Medie** | **Mare** |
| Beclometazonă dipropionat (CFC) | **100-200** | **200-400** | **≥400** |
| Beclometazonă dipropionat (HFA) | **50-100** | **100-200** | **≥200** |
| Budesonidă (DPI) | **100-200** | **200-400** | **≥400** |
| Budesonidă (nebulizator) | **250-500** | **500-1000** | **≥1000** |
| Ciclesonidă (HFA) | **80** | **80 -160** | **≥160** |
| Fluticazonă furoat (DPI) | **50** | | **n/a** |
| Fluticazonă propionat (DPI) | **50-100** | **100-200** | **≥200** |
| Fluticazonă propionat (HFA) | **50-100** | **100-200** | **≥200** |
| Mometazonă furoat | **100** | | **200** |

**Anexa 2.**

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

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

**Interpretare**

25 - astm perfect controlat

20-24 – astm bine controlat

15-20 – astm parțial controlat

<15 – astm necontrolat

**Anexa 2.**

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

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

**Interpretare:**

25 - astm perfect controlat

20-24 – astm bine controlat

15-20 – astm parțial controlat

<15 – astm necontrolat

**Anexa 3.**

**Asthma Control Questionnaire®(ACQ)**

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

**Interpretare**

0.0 - 0.75 – total controlat

0.75 - 1.5 – parțial controlat

>1.5 – necontrolat

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 290 cod (L01XC37): DCI POLATUZUMAB VEDOTIN**

**I. Indicații terapeutice**

* Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL), netratat anterior.
* Polatuzumab Vedotin, în asociere cu bendamustină și rituximab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) recidivat/refractar, care nu sunt candidați pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

**II. Criterii de includere**

Pacienții adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) netratat anterior.

Pacienții adulți cu limfom difuz cu celulă mare B (DLBCL) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puțin unui regim anterior de chimioterapie sistemică.

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului;
* Infecţii active grave;
* Polatuzumab Vedotin nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă, care nu folosesc metode contraceptive decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.
* Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl) (conform RCP bendamustină)
* Supresie severă a măduvei osoase şi modificări severe ale hemoleucogramei (scădere a valorilor leucocitelor şi/sau trombocitelor la < 3000/μl sau, respective, la < 75000/μl) (conform RCP bendamustină)

**IV. Tratament**

**DLBCL netratat anterior**

* Se administrează 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (R-CHP), urmate de două cicluri suplimentare de rituximab în monoterapie;
* Fiecare ciclu de tratament dureaza 21 de zile;
* Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicația cu un antihistaminic și un antipiretic trebuie administrată pacienților înaintea administrării Polatuzumab Vedotin.

***Doze recomandate:***

* Polatuzumab Vedotin, în asociere cu rituximab 375 mg/m², ciclofosfamidă 750 mg/m², doxorubicină 50 mg/m² și prednison 100 mg/zi, se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, în doza de **1,8 mg/kg** în Ziua 1 a ciclurilor 1-6; se recomandă să nu se depăşească doza de 240 mg/ciclu. Polatuzumab Vedotin, rituximab, ciclofosfamida și doxorubicina pot fi administrate în orice ordine în Ziua 1, după administrarea prednisonului;
* Prednisonul este administrat în Zilele 1-5 ale fiecărui ciclu;
* Ciclurile 7 și 8 constau din rituximab în monoterapie.

**DLBCL recidivat sau refractar**

* Se administreaza 6 cicluri de tratament cu Polatuzumab Vedotin în asociere cu bendamustină;
* Fiecare ciclu de tratament dureaza 21 de zile;
* Dacă pacientul nu a fost deja premedicat, premedicația cu un antihistaminic și trebuie administrată pacienților înaintea administrării Polatuzumab Vedotin.

***Doze recomandate:***

* Polatuzumab Vedotin administrat intravenos, in doza de **1,8 mg/kg**, în Ziua 2 a ciclului 1 și Ziua 1 a ciclurilor 2-6; se recomandă să nu se depăşească doza de 240 mg/ciclu;
* Rituximab administrată intravenos, in doză de 375 mg/m² în Ziua 1 a ciclurilor 1-6;
* Bendamustina administrată intravenos, in doză de 90 mg/ m²/zi, în Zilele 2 și 3 ale ciclului 1 și în Zilele 1 și 2 ale ciclurilor 2-6.

***Doze omise sau întârziate:***

Dacă ați omis o doză planificată de Polatuzumab Vedotin, aceasta trebuie administrată cât mai repede posibil, iar calendarul administrării trebuie ajustat astfel încât să se mențină un interval de 21 zile între doze.

***Modificări ale dozei:***

Viteza de perfuzie a Polatuzumab Vedotin trebuie încetinită sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă o reacție adversă la administrarea perfuziei. Polatuzumab Vedotin trebuie întrerupt imediat și definitiv dacă pacientul manifestă o reacție ce pune în pericol viața.

*Reacţiile adverse* enumerate se bazează pe datele din studiile clinice şi sunt prezentate în funcţie de frecvenţă şi clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. Categoriile de frecvenţă sunt definite după următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Evenimentele adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Naţional de Cancer din SUA (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE).

Există diferite modificări potențiale ale dozei de Polatuzumab Vedotin la pacienții cu DLBCL netratat anterior și la cei care sunt recidivanți sau refractari.

**Modifiări ale dozei de Polatuzumab Vedotin în cazul neuropatiei periferice (NP):**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indicație** | **Severitatea NP în Ziua**  **1 a oricărui ciclu** | **Modificarea dozei** |
| DLBCL netratat anterior | Gradul 2a | Neuropatie senzorială:   * Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg. * Dacă Gradul 2 persistă sau reapare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, reduceți Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. * Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.   Neuropatie motorie:   * Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. * Reîncepeți administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. * Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunăţirea la Grad ≤1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. * Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2 apare în Ziua 1 a unui ciclu viitor, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.   În cazul apariţiei concomitente a neuropatiei senzoriale şi motorie, urmaţi cea mai severă recomandare prezentată mai sus. |
|  | Gradul 3a | Neuropatie senzorială:   * Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 2. * Reduceţi doza de Polatuzumab Vedotin la 1,4 mg/kg. * Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg, reduceţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin.   Neuropatie motorie:   * Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. * Reîncepeți administrarea de Polatuzumab Vedotin la următorul ciclu cu 1,4 mg/kg. * Dacă doza este deja la 1,4 mg/kg şi Gradul 2-3 apare, întrerupeţi administrarea Polatuzumab Vedotin până la îmbunăţirea la Grad ≤ 1. Reîncepeţi Polatuzumab Vedotin la 1,0 mg/kg. * Dacă doza este deja la 1,0 mg/kg şi Gradul 2-3 apare, întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. În cazul apariţiei concomitente a neuropatiei senzoriale şi motorie, urmaţi cea mai severă recomandare prezentată mai sus. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Gradul 4 | Întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indicație** | **Severitatea NP în Ziua**  **1 a oricărui ciclu** | **Modificarea dozei** |
| R/R DLBCL | Gradul 2–3 | * Întrerupeţi dozele de Polatuzumab Vedotin până la ameliorarea la Grad ≤ 1. * Dacă s-a ameliorat la Grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de aceasta, reluați Polatuzumab Vedotin la o doză redusă permanent de 1,4 mg/kg. * Dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei la 1,4 mg/kg, întrerupeți Polatuzumab Vedotin . * Dacă nu s-a ameliorat la Grad ≤ 1 în Ziua 14 sau înainte de aceasta, întrerupeți Polatuzumab Vedotin . |
|  | Gradul 4 | Întrerupeți administrarea Polatuzumab Vedotin. |

a R-CHP poate continua să fie administrat.

**Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin, chimioterapie și rituximab în controlul** **mielosupresiei:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indicație** | **Severitatea mielosupresiei**  **în Ziua 1 a oricărui ciclu** | **Modificarea dozei** |
| DLBCL netratat anterior | Gradul 3–4  Neutropenie | Întrerupeţi întreg tratamentul până când ANC\* se ameliorează la > 1000/µl.  Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluaţi întregul tratament fără nicio reducere a dozei.  Dacă ANC se ameliorează la > 1000/µl după Ziua 7:   * reluaţi întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosfamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%. * dacă ciclofosfamida și/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luați în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%. |
|  | Gradul 3–4  Trombocitopenie | Întrerupeţi întreg tratamentul până când nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl.  Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl în Ziua 7 sau înainte de aceasta, reluaţi întregul tratament fără nicio reducere a dozei.  Dacă nivelul trombocitelor se ameliorează la > 75000/µl după Ziua 7:   reluaţi întregul tratament; luați în considerare o reducere a dozei de ciclofosfamidă și/sau doxorubicină cu 25-50%.   dacă ciclofosfamida și/sau doxorubicina sunt deja reduse cu 25%, luați în considerare reducerea unuia sau a ambelor medicamente la 50%. |
| DLBCL R/R | Gradul 3-4 Neutropenie1 | Întrerupeţi tot tratamentul până când valoarea ANC revine la > 1000/µl.  Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere suplimentară a dozelor.  Dacă valoarea ANC revine la > 1000/µl după Ziua 7:   * reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m2 la 70 mg/m2 sau de la 70 mg/m2 la 50 mg/m2. |
|  | Gradul 3-4 Trombocitopenie1 | Întrerupeţi tot tratamentul până când valoarea trombocitelor revine la >75000/µl.  Dacă valoarea trombocitelor revine la > 75000/µl µl în Ziua 7 sau înainte de Ziua 7, reluați tot tratamentul fără nicio reducere a dozelor.  Dacă valoarea trombocitelor revine la > 75000/µl după Ziua 7:   * reluați tot tratamentul cu o reducere a dozei de bendamustină de la 90 mg/m2 la 70 mg/m2 sau de la 70 mg/m2 la 50 mg/m2. * dacă a avut loc o reducere anterioară a dozei de bendamustină la 50 mg/m2, întrerupeți tot tratamentul. |

1În situația în care cauza primară este datorată limfomului, poate să nu fie necesară reducerea dozei de bendamustină.

\*ANC: număr absolut de neutrofile

**Modificări ale dozei de Polatuzumab Vedotin în cazul reacţiilor legate de perfuzie (IRR):**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indicație** | **Severitatea IRR în Ziua 1**  **a oricărui ciclu** | **Modificarea dozei** |
| DLBCL netratat anterior și  DLBCL R/R | Gradul 1–3 IRR | Întrerupeţi perfuzia de Polatuzumab Vedotin şi administraţi tratament de susţinere.    Pentru primul caz de wheezing grad 3, bronhospasm, sau urticarie generalizată, întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin .  În cazul wheezing-ului sau urticariei de grad 2 recurente, sau pentru recurenţa oricăror simptome de grad 3, întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin .  În caz contrar, la rezolvarea completă a simptomelor, perfuzia poate fi reluată la 50% din rata atinsă înainte de întrerupere. În absenţa reacţiilor asociate perfuziei, rata perfuziei poate crescută în trepte cu câte 50 mg/oră la fiecare 30 minute.  Pentru următorul ciclu, administraţi în perfuzie Polatuzumab Vedotin timp de 90 minute. Dacă nu apar reacţii legate de perfuzie, perfuziile ulterioare pot fi administrate timp de 30 minute. Administraţi premedicaţie pentru toate ciclurile. |
| Gradul 4 IRR | Întrerupeţi perfuzia de Polatuzumab Vedotin imediat. Administraţi tratament de susţinere. Întrerupeţi permanent Polatuzumab Vedotin . |

**Contraindicații:**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

Infecții active severe.

*Contraindicații legate de tratamentul cu rituximab:*

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la proteinele murine, hialuronidază sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi

*Contraindicații legate de tratamentul cu ciclofosfamidă:*

* hipersensibilitate la ciclofosfamidă, la oricare dintre metaboliții săi sau la oricare dintre excipienții enumerați
* infecții acute
* aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
* infecție a tractului urinar
* toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
* obstrucție a debitului urinar
* sarcină
* alăptare
* persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la acești pacienți nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu și risc

*Contraindicații legate de tratamentul cu doxorubicină*

* Hipersensibilitate la substanţa activă clorhidrat de doxorubicină sau la oricare dintre excipienţi.

Contraindicaţii pentru administrarea intravenoasă:

* Hipersensibilitate la antracendione sau alte antracicline
* Mielosupresie marcată persistentă şi/sau stomatită severă induse de tratamentul anterior cu alte citotoxice şi/sau radioterapie
* Tratamentul anterior cu doxorubicină şi/sau alte antracicline, până la doza lor cumulativă maximă (de exemplu, daunorubicină, epirubicină, idarubicină) şi antracendione
* Infecţie generalizată
* -Insuficienţă hepatică severă
* Aritmii severe, insuficienţă cardiacă, infarct miocardic în antecedente, boală cardiacă inflamatorie acută - Tendinţă hemoragică crescută
* Alăptarea

*Contraindicații legate de tratamentul cu bendamustină*

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumerați
* Insuficienţă hepatică severă (bilirubinemie > 3,0 mg/dl)

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

În studiile nonclinice, polatuzumab vedotin a avut ca efect toxicitatea testiculară, și poate afecta funcția reproducătoare și fertilitatea masculină. Așadar, bărbații tratați cu acest medicament sunt sfătuiți să-și conserve și să-și păstreze probe de spermă anterior tratamentului.

S-au raportat reactivări ale unor infecții latente. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pe durata tratamentului pentru semne ale unor infecții bacteriene, fungice sau virale și trebuie să ceară sfatul medicului dacă apar semne sau simptome. Trebuie luată în considerare profilaxia antiinfecțioasă pe durata tratamentului. Polatuzumab Vedotin nu trebuie administrat în prezenţa unei infecţii active grave.

Vaccinurile cu virus viu sau viu atenuat nu trebuie administrate concomitent cu tratamentul.

Femeile însărcinate trebuie sfătuite cu privire la riscul pentru făt.

Pacientele cu potenţial fertil trebuie sfătuite să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului cu Polatuzumab Vedotin și timp de cel puțin 9 luni după ultima doză. Pacienții cu partenere având potenţial fertil trebuie sfătuiți să folosească metode contraceptive eficace pe durata tratamentului. și timp de cel puțin 6 luni după ultima doză

**Precizări legate de asocierea Polatuzumab Vedotin cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină:**

Înainte de inițierea tratamentului cu rituximab, toţi pacienţii trebuie supuşi testelor de depistare a virusului hepatitei B (VHB), dintre care cel puţin statusul AgHBs şi statusul Ac anti-HBc. Acestea se pot completa cu teste corespunzătoare altor markeri conform ghidurilor locale. Pacienţii cu forma activă a hepatitei B nu trebuie trataţi cu medicamentul rituximab. Pacienţii la care s-a depistat serologie pozitivă a hepatitei B (AgHBs sau Ac anti-HBc) trebuie consultaţi de către specialişti în boli hepatice înainte de a începe tratamentul şi trebuie să fie monitorizaţi şi controlaţi conform standardelor medicale locale pentru a preveni reactivarea hepatitei B.

În timpul tratamentului cu ciclofosfamidă, trebuie să se efectueze cu regularitate analiza numărului de leucocite și de trombocite. Dacă semnele mielosupresiei devin evidente, se recomandă ajustarea dozei după caz.

Funcţia cardiacă trebuie evaluată înainte ca pacienţii să înceapă tratamentul cu doxorubicină şi trebuie monitorizată pe parcursul tratamentului, pentru a minimaliza riscul apariţiei insuficienţei cardiace severe. Riscul poate fi scăzut prin monitorizarea regulată a FEVS în timpul tratamentului cu întreruperea imediată a doxorubicinei la primul semn de insuficienţă cardiacă. Metoda cantitativă adecvată pentru evaluarea repetată a funcţiei cardiace (evaluarea FEVS) include Angiografie Multipla (AGMU) sau ecocardiografie (ECO).

Pacienţii cu insuficienţă hepatica severă nu trebuie să primească doxorubicină.

Profilurile hematologice trebuie evaluate înainte şi în timpul fiecărui ciclu de tratament cu doxorubicină, incluzând formula leucocitară. Leucopenia şi/sau granulocytopenia (neutropenia) sunt manifestarea predominantă a toxicităţii hematologice a doxorubicinei şi reprezintă cea mai comună toxicitate acută care limitează doza acestui medicament. În timpul tratamentului, concentraţia serică de acid uric poate creşte. În cazul apariţiei hiperuricemiei trebuie iniţiat tratamentul antihiperuricemic.

**V. Întreruperea tratamentului**

* Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
* Toxicitate inacceptabilă;
* Decizia pacientului.

**VI. Prescriptori**

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau oncologie clinică.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 334 cod (L01FX09): DCI MOGAMULIZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 334 cod (L01FX09): DCI MOGAMULIZUMAB**

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

Mogamulizumab este indicat pentru tratamentul pacien\ilor adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică

**II. DIAGNOSTIC:**

Diagnosticul și clasificarea limfoamelor cutanate primare trebuie să se bazeze întotdeauna pe o combinație de date clinice, histologice, imunofenotipice și genetice. În anumite cazuri, punerea în evidență a receptorilor celulelor T clonale sau identificarea modificărilor genetice de tip rearanjare a genelor pentru imunoglobuline în leziunea cutanată sau sângele periferic, pot fi valoroase pentru diagnostic. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice și histopatologice rămân factorii decisivi cei mai importanți pentru planificarea tratamentului. Limfoamele cutanate primare trebuie clasificate în funcție de criteriile din clasificarea revizuită a Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2017.

În toate cazurile trebuie efectuată o stadializare adecvată pentru a exclude prezența unei boli extracutanate. Citometria în flux a probei din sângele periferic este de obicei recomandată în toate stadiile MF. Cu toate acestea, este discutabil dacă aceasta este justificată la pacienții fără suspiciune de SS.

Tomografia computerizată (CT) și/sau tomografia cu emisie de pozitroni cu fluorodeoxiglucoză (FDG-PET) sunt opționale în stadiul incipient al MF.

Recomandări pentru evaluarea stadializării la pacienții cu MF/SS - Limfoame cutanate primare: Ghidul ESMO de practică clinică

Examen fizic complet, inclusiv:

* Determinarea tipului de leziuni cutanate
* Identificarea tuturor adenopatiilor palpabile, în special a ganglionilor cu diametrul cel mai mare de 1,5 cm sau a celor fermi, cu contur neregulat, grupați sau ficși.
* Identificarea oricăror organomegalii prezente

Biopsie cutanată

* Din zona cu indurația cea mai mare dacă se prelevează o singură biopsie
* Examen histopatologic și imunofenotipare de rutină
* Evaluarea rearanjării genetice a clonelor receptorilor celulelor T (TCR) (opțional)

Analize de sânge

* Hemoleucogramă completă cu analiză celulară diferențială, teste ale funcției hepatice, LDH, teste complete de biochimie
* Rearanjările genei TCR și corelația cu orice clonă de la nivel cutanat (opțional)
* Identificarea limfocitelor anormale fie prin numărarea celulelor Sézary cu determinarea numărului absolut de celule Sézary și/sau prin citometrie în flux (inclusiv CD4+/CD7– sau CD4+/CD26-) (opțional)

Teste radiologice

* CT torace, abdomen și pelvis; ± FDG-PET (opțional la pacienții cu MF în stadiu incipient)

Biopsia ganglionilor limfatici

* Biopsie excizională la pacienții cu un ganglion limfatic cu diametrul de 1,5 cm și/sau cu ganglioni fermi, cu contur neregulat, grupați sau ficși
* Evaluări histologice, imunochimice și de rearanjare a genei TCR de rutină

**III. CRITERII DE INCLUDERE:**

* Pacienți adulți cu micozis fungoid (MF) sau sindrom Sézary (SS) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o terapie sistemică
* Pacienții cu MF sau SS în stadiul IB–IVB3 confirmate histologic, recidivate sau refractare
* Status de performanță ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 1 sau 0 și funcție hematologică, hepatică și renală adecvată
* Pacienții trebuie testați pentru depistarea infecției cu virusul hepatitei B înainte de instituirea tratamentului cu mogamulizumab

**IV. CRITERII DE EXCLUDERE:**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* Transformarea celulelor mari (large cell transformation, LCT)
* Status de performanță ECOG >1
* Metastaze la nivelul sistemului nervos central, boli autoimune active, afecțiune intercurentă necontrolată semnificativă clinic și istoric de transplant alogen

**V. TRATAMENT:**

DOZE:

Doza recomandată este de 1 mg/kg mogamulizumab, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durata de cel puțin 60 de minute. Se administrează săptămânal, în zilele 1, 8, 15 și 22 ale primului ciclu de 28 de zile, apoi prin perfuzii o dată la două săptămâni în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 de zile ulterior, până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Mogamulizumab trebuie administrat în interval de 2 zile față de ziua programată. Dacă o doză este omisă mai mult de 2 zile, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil, după care schema de tratament se reia cu administrarea dozelor respectând noile zile programate.

Pentru prima perfuzie cu mogamulizumab se recomandă pre-medicație cu un antipiretic și un antihistaminic. Dacă apare o reacție la perfuzie, administrați pre-medicația și pentru perfuziile ulterioare cu mogamulizumab

**MODIFICAREA DOZEI:**

În cazul unei erupții cutanate tranzitorii (asociate cu medicamentul) de grad 2 sau 3 (moderată sau severă), tratamentul cu mogamulizumab trebuie întrerupt, iar erupția cutanată trebuie tratată corespunzător până la ameliorarea la grad 1 sau mai puțin (severitate ușoară), moment în care tratamentul cu mogamulizumab poate fi reluat.

Administrarea mogamulizumab trebuie să fie întreruptă definitiv în cazul unei erupții cutanate care pune viața pacientului în pericol (de gradul 4).

Perfuzia cu mogamulizumab trebuie întreruptă temporar în cazul reacțiilor ușoare până la moderate (gradele 1-3) asociate cu perfuzia, iar simptomele trebuie tratate. Viteza perfuziei trebuie redusă cu cel puțin 50% atunci când se reia perfuzia, după remisia simptomelor. Dacă reacția apare din nou, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei.

Administrarea mogamulizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul unei reacții asociate cu perfuzia care pune viața în pericol (de gradul 4)

**DURATA TRATAMENTULUI:**

Tratamentul cu mogamulizumab continuă până la progresia bolii sau apariția unei toxicități inacceptabile

* + Dacă pacientul prezintă răspuns global complet (RC), acesta poate continua tratamentul până aparitia unei toxicitati inacceptabile sau până la progresia bolii, oricare dintre acestea survine mai întâi.
  + Evaluările de eficacitate se vor baza pe răspunsul la tratament (răspuns parțial [RP] sau mai bun)
  + Răspunsul global va fi evaluat pe baza răspunsurilor din fiecare compartiment (cutanat, sangvin, limfatic, visceral)

**Scorul global compus**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Scorul global | Definiție | Cutanat | Ganglioni limfatici | Organe interne | Sânge |
| RC | Dispariția completă a tuturor dovezilor clinice de prezență a bolii | RC | Toate categoriile prezintă RC/NI | | |
| RP | Regresia bolii măsurabile | RC | RC/NI nu este prezent în toate categoriile și nicio categorie nu prezintă BP | | |
| RP | Nicio categorie nu prezintă BP, iar dacă la momentul inițial au fost implicate oricare dintre celelalte categorii, cel puțin una prezintă RC sau RP | | |
| BS | Incapacitatea de a obține RC, RP; fără BP | RP | Nicio categorie nu prezintă BP, iar dacă la momentul  inițial au fost implicate oricare dintre celelalte categorii, niciuna nu prezintă RC sau RP | | |
| BS | RC/NI, RP, BS prezente la oricare dintre categorii și nicio categorie nu prezintă BP | | |
| BP | Boală progresivă | Progresia bolii în orice categorie | | | |
| Recidivă | Reapariția bolii la pacienți cu RC anterior | Recidivă în orice categorie | | | |

Abrevieri în tabel: BP = progresia bolii; BS = boală stabilă; NI =noni-involved (fără implicare); RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial.

**VI. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

Pacienții cărora li se administrează mogamulizumab pot prezenta erupții cutanate tranzitorii asociate cu medicamentul, dintre care unele pot fi severe și/sau grave.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru decelarea simptomelor sau a semnelor care sugerează sindrom Stevens-Johnson (SSJ) sau necroliză epidermică toxică (NET) . Dacă apar aceste semne sau simptome, administrarea mogamulizumab trebuie întreruptă, iar tratamentul nu trebuie reluat decât dacă se exclude diagnosticul de SSJ sau NET, iar reacția cutanată tranzitorie se remite până la gradul 1 sau mai puțin. Dacă apare SSJ/NET, trebuie să se administreze terapia medicamentoasă adecvată. La pacienții tratați cu mogamulizumab au fost observate reacții acute asociate cu perfuzia. Reacțiile asociate cu perfuzia au fost preponderent de gravitate ușoară până la moderată, cu toate că au existat puține raportări de reacții severe (gradul 3). Cele mai multe reacții asociate cu perfuzia apar în timpul primei perfuzii sau la scurt timp după aceasta (toate în interval de 24 de ore de la administrare), iar incidența scade pe parcursul tratamentelor ulterioare. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul perfuziei și după aceasta. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea mogamulizumab trebuie să fie întreruptă imediat și definitiv și trebuie să se administreze terapia medicamentoasă corespunzătoare.

Pacienții cu MF sau SS tratați cu mogamulizumab sunt expuși unui risc crescut de infecții grave și/sau reactivare virală. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de infecție și trebuie tratați prompt.

A fost raportat un risc mai mare de complicații după transplant dacă mogamulizumab este administrat cu puțin timp înainte de TCSH (într-un interval de aproximativ 50 de zile).

Sindromul de liză tumorală (SLT) a fost observat la pacienții cărora li s-a administrat mogamulizumab. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, prin teste de laborator și teste clinice adecvate pentru evaluarea statusului electrolitic, ale hidratării și ale funcției renale, în special în prima lună de tratament, în conformitate cu cele mai bune practici medicale .

Pacienții care au factori de risc asociați cu boala cardiacă trebuie monitorizați și trebuie luate măsuri de precauție corespunzătoare.

**VII PRESCRIPTORI:**

Tratamentul trebuie instituit și supravegheat de medici în specialitatea hematologie si oncohematologie cu experiență în tratamentul afecțiunilor oncologice și trebuie administrat numai de profesioniști din domeniul sănătății, într-un mediu în care este disponibil echipament de resuscitare.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 292 cod (L01XE54): DCI GILTERITINIB**

1. **Indicatia terapeutica**:

Leucemie Acută Mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3

1. **Criterii de includere**:

Pacienții adulți cu leucemie acută mieloidă (LAM) refractară sau recidivantă cu mutație FLT3. Înainte de administrarea gilteritinib, pacienții cu LAM refractară sau recidivantă trebuie să aibă confirmarea unei mutații a tirozin-kinazei-3 similare FMS (FLT3) (duplicare tandem internă [internal tandem duplication, ITD] sau în domeniul tirozin-kinazei [tyrosine kinase domain, TKD]).

Gilteritinib poate fi reluat pentru pacienții în urma unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH).

1. **Contraindicatii**:

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.
* Insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh),

1. **Tratament** (doze, condiţiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu Gilteritinib trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea terapiilor anticanceroase si se administreaza in monoterapie.

Doze

Doza inițială recomandată este de 120 mg de gilteritinib (trei comprimate a 40 mg) o dată pe zi.

În absența unui răspuns [pacientul nu a obținut remisiunea completă compozită (RCc)] după 4 săptămâni de tratament), doza poate fi crescută la 200 mg (cinci comprimate de 40 mg) o dată pe zi, dacă este tolerată sau justificată clinic.

Se recomandă continuarea tratamentului până când pacientul nu mai obține beneficii clinice Gilteritinib sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Răspunsul ar putea fi întârziat; prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului timp de cel puțin 6 luni, pentru a permite obținerea unui răspuns clinic.

Recomandările privind întreruperea, reducerea și încetarea dozei de Gilteritinib la pacienții cu LMA refractară sau recidivantă :.

|  |  |
| --- | --- |
| Criterii | Doza de Gilteritinib |
| Sindrom de diferențiere | • Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, administrați corticosteroizi și inițiați monitorizare hemodinamică.  • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi.  • Reluați tratamentul cu gilteritinib la aceeași doză atunci când semnele și simptomele se ameliorează până la gradul 2a sau un grad inferior. |
| Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă | • Opriți tratamentul cu gilteritinib. |
| Interval QTcF >500 msec | • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib.  • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mgb ) atunci când intervalul QTcF revine până în 30 msec față de nivelul de referință sau ≤480 msec. |
| Interval QTcF crescut cu >30 msec la ECG în ziua 8 a ciclului 1 | •Confirmați cu ECG în ziua 9.  • Dacă este confirmat, luați în considerare reducerea dozei la 80 mg. |
| Pancreatită | •Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la remedierea pancreatitei.  •Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mgb ). |
| Alte efecte de toxicitate de gradul 3a sau mai ridicat, care se consideră asociate tratamentului. | •Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib până la soluționarea toxicității sau ameliorarea acesteia până la gradul 1a.  • Reluați tratamentul cu gilteritinib la doză redusă (80 mg sau 120 mgb ). |
| Planificarea TCSH. | • Întrerupeți tratamentul cu gilteritinib cu o săptămână înaintea administrării regimului de condiționare pentru TCSH.  • Tratamentul poate fi reluat la 30 de zile după TCSH, dacă transplantarea a avut succes, pacientul nu a avut boală acută grefă contra gazdă de gradul ≥2 și a fost în RCc.c |

a. Gradul 1 este ușor, gradul 2 este moderat, gradul 3 este sever, gradul 4 poate pune viața în pericol.

b. Doza zilnică poate fi redusă de la 120 mg la 80 mg sau de la 200 mg la 120 mg.

c. RCc este definită ca rata de remisiune a tuturor RC, RCp [RC obținut cu excepția recuperării incomplete a trombocitelor (<100 x 109/L)] și RCi (a obținut toate criteriile pentru RC cu excepția recuperării hematologice incomplete cu neutropenie reziduală <1 x 109/L cu sau fără recuperarea completă a trombocitelor).

Nota:

Gilteritinib este destinat administrării orale. Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie rupte sau zdrobite. Gilteritinib trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Dacă o doză este omisă sau nu este administrată la ora obișnuită, trebuie să administrați doza cât mai curând posibil în aceeași zi și trebuie să reveniți la programul normal în ziua următoare. Dacă apar vărsături după administrarea dozei, pacienților nu trebuie să li se mai administreze încă o doză, ci trebuie să revină la programul normal în ziua următoare.

1. **Monitorizarea tratamentului si Precautii:**

* Se recomandă efectuarea de teste biochimice, care să includă nivelul creatin-fosfokinazei înainte de inițierea tratamentului, în ziua 15 și lunar pe tot parcursul tratamentului.
* Se recomandă efectuarea unei electrocardiograme (ECG) înaintea inițierii tratamentului cu gilteritinib, în zilele 8 și 15 ale ciclului 1 și înaintea începerii următoarelor trei luni de tratament. Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt la pacienții care au QTcF >500 msec. Decizia de a reintroduce tratamentul cu gilteritinib după un eveniment de prelungire a QT ar trebui să se bazeze pe o analiză atentă a beneficiilor și riscurilor. Dacă tratamentul cu gilteritinib este reintrodus la o doză redusă, trebuie efectuată o ECG după ziua 15 de la administrare și înainte de începerea următoarelor trei luni de tratament.
* Dacă se suspectează apariția sindromului de diferențiere, trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi, sub monitorizare hemodinamică, până la remedierea simptomelor. Dacă semnele și/sau simptomele severe persistă mai mult de 48 de ore de la inițierea tratamentului cu corticosteroizi, tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt până când semnele și simptomele nu mai sunt severe. Tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus treptat după remedierea simptomelor și trebuie administrat cel puțin 3 zile. Simptomele sindromului de diferențiere pot să recidiveze în cazul întreruperii premature a tratamentului cu corticosteroizi.
* Dacă se suspectează apariția sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR), aceasta trebuie confirmată prin metode de imagistică medicală, preferabil prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM). Se recomandă întreruperea tratamentului cu gilteritinib la pacienții care dezvoltă SEPR.
* Pacienții care dezvoltă semne și simptome ce sugerează apariția pancreatitei trebuie evaluați și monitorizați.Tratamentul cu gilteritinib trebuie întrerupt și poate fi reluat la doză redusă atunci când semnele și simptomele de pancreatită au fost remediate
* Gilteritinib nu este recomandat pentru pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost evaluate pentru această populație.
* Administrarea concomitentă de inductori ai CYP3A/P-gp poate determina reducerea expunerii la gilteritinib și, în consecință, un risc de lipsă de eficacitate. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu inductori puternici ai CYP3A4/P-gp. Se impune precauția la prescrierea concomitentă a gilteritinib și a medicamentelor puternic inhibitoare ale CYP3A, P-gp și/sau proteinei de rezistență la cancer mamar (BCRP) (cum sunt, dar fără a se limita la, voriconazol, itraconazol, posaconazol și claritromicină), deoarece acestea pot crește expunerea la gilteritinib. Trebuie luată în calcul prescrierea unor medicamente alternative, care nu inhibă puternic activitatea CYP3A, P-gp și/sau BCRP. În situațiile în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a observa cazurile de toxicitate pe parcursul administrării gilteritinib.
* Gilteritinib poate reduce efectele medicamentelor care țintesc receptorul 5HT2B sau receptorii nespecifici sigma. Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a gilteritinib cu aceste medicamente, cu excepția cazului în care această combinație este considerată esențială pentru îngrijirea pacientului.
* La femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă efectuarea unui test de sarcină cu șapte zile înainte de inițierea tratamentului cu gilteritinib. Se recomandă ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze metode eficiente de contracepție (metode care asigură un risc de sarcină sub 1%) pe parcursul tratamentului și timp de 6 luni după tratament. Nu se știe dacă tratamentul cu gilteritinib poate reduce eficiența contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care folosesc contraceptive hormonale ar trebui să adauge o metodă de contracepție cu barieră. Bărbații cu potențial de reproducere trebuie sfătuiți să utilizeze metode eficiente de contracepție pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de gilteritinib. Gilteritinib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente. Alăptarea trebuie întreruptă pe parcursul tratamentului cu gilteritinib și timp de cel puțin două luni după ultima doză.

VI. **Prescriptori**: tratamentul se initiaza si se continua de catre medicii in specialitatea hematologie sau oncologie medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 298 cod (R07AX30): DCI LUMACAFTORUM + IVACAFTORUM**

1. **INDICAȚII TERAPEUTICE**

Lumacaftor/Ivacaftor este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de2 ani si peste cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

1. **CRITERII DE INCLUDERE**

* Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutația F508 prin test genetic
* Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)
* Vârsta de 2 ani și peste
* Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții, respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

1. **CRITERII DE EXCLUDERE**

* Vârsta sub 2 ani
* Pacienții cu fibroză chistică și genotip heterozigot F508
* Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
* Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză (pentru componenta de ivacaftor)

1. **CRITERII DE OPRIRE A TRATAMENTULUI**
   * + 1. ***Efecte adverse respiratorii severe (bronhospasm, dispnee, scăderea marcată a FEV1 față de valoarea inițială)***
       2. ***Pacient necompliant la evaluările periodice***
       3. ***Renunțarea la tratament din partea pacientului***
       4. ***Întreruperea din cauza reacțiilor adverse (altele decât cele respiratorii)***
       5. ***Creșteri semnificative ale transaminazelor*** (de exemplu, pacienții cu ALT sau AST ce cresc de mai mult de 5 ori peste limita superioară a normalului [LSN] sau ALT ori AST ce cresc de mai mult de 3 ori peste LSN și sunt asociate cu bilirubină ce crește de mai mult de 2 ori peste LSN). In aceste cazuri administrarea dozelor trebuie întreruptă până la normalizarea valorilor paraclinice observate. Ulterior va fi evaluat raportul intre beneficiile expectate și riscurile posibile ale reluării tratamentului și se vor lua decizii conforme cu acest raport risc/beneficiu.

**V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

Lumacaftor/ivacaftor se poate iniția doar de către medicii cu experiență în diagnosticarea si tratamentului fibrozei chistice și doar la pacienții cu genotip homozigot DF508. Dacă genotipul pacientului nu este cunoscut, înainte de începerea tratamentului trebuie aplicată o metodă de genotipare precisă și validată, pentru a confirma prezența acestui genotip.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Vârstă* | *Doza* | *Doza zilnică totală* |
| 2-5 ani < 14 kg | 1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg la 12 ore | lumacaftor200mg/ivacaftor 250 mg |
| 2-5 ani ≥ 14 kg | 1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mgla interval de 12 ore | lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg |
| Între 6 și 11 ani | 2 comprimate de lumacaftor 100 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore | lumacaftor 400 mg/ ivacaftor 500 mg |
| 12 ani și peste | 2 comprimate de lumacaftor 200 mg/ivacaftor 125 mg la interval de 12 ore | lumacaftor 800 mg/ ivacaftor 500 mg |

**Administrare**:

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

*Plicurile* trebuie amestecate intr o lingura ( aproximativ 5 ml) de alimente semisolide sau lichide ( de exemplu iaurt, piure de fructe,lapte, suc si consumate in interval de 1 ora de la amestecare .

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

**Nu se administrează cu suc de grepfruit sau de portocale roșii, ceai de sunătoare.**

**Contraindicatii-** hipersensibilitate la substanțele active sau excipienți

**Atenționări și precauții speciale**:

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

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

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

**Tabel 1. Recomandări privind ajustarea dozei la pacienții cu afectare hepatică**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Afectare hepatică | Ajustare doză | Doza zilnică totală |
| Afectare ușoară (Child-Pugh Class A) | **Nu necesită ajustarea dozei!** | *Pentru pacientii intre 2-5 ani si* < 14 kglumacaftor200mg/ivacaftor 250 mg  *Pentru pacientii intre 2-5 ani* ≥ 14 kglumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg *Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*  400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor  *Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*  800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor |
| Afectare moderată (Child-Pugh Class B) | *Pentru pacientii intre 2-5 ani si* < 14 kg1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg dimineata si un plic seara in zile alternative  *Pentru pacientii intre 2-5 ani* ≥ 14 kg1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineata si un plic seara in zile alternative  *Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*  2 comprimate de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)    *Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*  2 comprimate de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) | *Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*  300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor  *Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*  600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor |
| Afectară hepatică severă (Child-Pugh clasa C) | *Pentru pacientii intre 2-5 ani si* < 14 kg1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg dimineata  *Pentru pacientii intre 2-5 ani* ≥ 14 kg1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineata  *Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*  1 comprimat de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă  *Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste*  1 comprimat de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă | *Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani*  200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă  *Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste 400 mg* lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă |

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

**Reacții adverse respiratorii**

Reacțiile adverse respiratorii (disconfortul la nivelul toracelui, dispneea, bronhospasmul și respirația anormală) au fost mai frecvente în timpul inițierii terapiei cu lumacaftor/ivacaftor. Evenimentele respiratorii grave au fost observate mai frecvent la pacienții cu afectare respiratorie severă. Experiența clinică la pacienții cu FEV1 < 40 % este limitată și se recomandă monitorizarea suplimentară a acestor pacienți în timpul inițierii terapiei. Nu există experiență privind inițierea tratamentului cu lumacaftor/ivacaftor la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară și, ca atare, inițierea tratamentului la pacienții care manifestă o exacerbare pulmonară, la acel moment, nu este recomandabilă.

Efect asupra tensiunii arteriale

S-a observat creșterea tensiunii arteriale la unii pacienți tratați cu lumacaftor/ivacaftor. Tensiunea arterială trebuie monitorizată periodic, la toți pacienții, pe durata tratamentului.

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

**Tabel 2. Interacțiuni medicamentoase**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Efect asupra LUM/IVA si respectiv a medicamentului** | **Recomandare** |
| montelukast | ↔ LUM, IVA  ↓ montelukast | Nu se recomandă ajustarea dozei de montelukast, monitorizarea clinică la administrarea concomitentă  lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea montelukast. |
| fexofenadină | ↔ LUM, IVA  ↑ sau ↓ fexofenadină | Poate fi necesară ajustarea dozei de fexofenadină pentru a obține efectul clinic dorit. Lumacaftor/ivacaftor poate modifica expunerea la fexofenadină. |
| eritromicină | ↔ LUM  ↑ IVA  ↓ eritromicină | Alternativă la eritromicină = azitromicina. Lumacaftor/ivacaftor poate reduce eficacitatea eritromicinei |
| claritromicină, telitromicină | ↔ LUM  ↑ IVA  telitromicină ↓ claritromicină ↓ | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu claritromicină sau telitromicină la pacienții la care se administrează în momentul respectiv lumacaftor/ivacaftor.  Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul cu LUM/IVA este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antibiotice.  Alternativă = azitromicină.  LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antibiotice |
| carbamazepină, fenobarbital, fenitoină | ↔ LUM  ↓ IVA  ↓ carbamazepină, fenobarbital, fenitoină | Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste anticonvulsivante nu este recomandată. |
| itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol | ↔ LUM  ↑ IVA  ↓ itraconazol, ketoconazol ↓ posaconazol | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când este inițiat tratamentul cu aceste antifungice la pacienții la care se administrează în momentul respectiv LUM/IVA.  Doza de LUM/IVA trebuie redusă la un comprimat pe zi în prima săptămână de tratament atunci când tratamentul este inițiat la pacienții la care se administrează în momentul respectiv aceste antifungice.  Utilizarea concomitentă de LUM/IVA cu aceste antifungice nu este recomandată. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea eventualelor infecții fungice invazive.  LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestor antifungice |
| fluconazol | ↔ LUM  ↑ IVA  ↓ fluconazol | Nu se recomandă ajustarea dozei de LUM/IVA atunci când se administrează concomitent cu fluconazol.  Poate fi necesară o doză mai mare de fluconazol pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea fluconazol |
| ibuprofen | ↔ LUM, IVA  ↓ ibuprofen | Poate fi necesară o doză mai mare de ibuprofen pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficiența ibuprofen |
| rifabutină, rifampicină, rifapentină | ↔ LUM  ↓ IVA  ↓ rifabutină  ↔ rifampicină, rifapentină | Utilizarea concomitentă nu este recomandată.  Expunerea la ivacaftor va fi scăzută, ceea ce poate reduce eficacitatea LUM/IVA.  Poate fi necesară o doză mai mare de rifabutină pentru a obține efectul clinic dorit, LUM/IVA poate reduce eficacitatea rifabutinei. |
| midazolam, triazolam | ↔ LUM, IVA  ↓ midazolam, triazolam | Utilizarea concomitentă LUM/IVA nu este recomandată, reduce eficacitatea acestora |
| Contraceptive hormonale: etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni | ↓ etinil estradiol, noretindronă și alți progestogeni | Contraceptivele hormonale nu trebuie luate în considerare ca metodă de contracepție eficace atunci când sunt administrate concomitent cu LUM/IVA, deoarece le poate reduce eficacitatea. |
| ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus (utilizate după transplantul de organe) | ↔ LUM, IVA  ↓ ciclosporină, everolimus, sirolimus, tacrolimus | Utilizarea concomitentă nu este recomandată. LUM/IVA reduce eficacitatea acestora.  Utilizarea de lumacaftor/ivacaftor la pacienții cu transplant de organe nu a fost studiată |
| Inhibitori ai pompei de protoni: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol | ↔ LUM, IVA  ↓ esomeprazol, lansoprazol, omeprazol | Poate fi necesară o doză mai mare de inhibitori ai pompei de protoni pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA  poate reduce eficacitatea acestora. |
| Remedii din plante: sunătoare (Hypericum perforatum) | ↔ LUM ↓ IVA | Utilizarea concomitentă nu este recomandată. |
| digoxină | ↔ LUM, IVA  ↑ sau ↓ digoxină | Concentrația serică a digoxinei trebuie monitorizată și doza trebuie stabilită treptat pentru a obține efectul clinic dorit. |
| dabigatran | ↔ LUM, IVA  ↑ sau ↓ dabigatran | Monitorizarea clinică adecvată în cazul administrării concomitente, poate fi necesară ajustarea dozei de dabigatran |
| Warfarină și derivați | ↔ LUM, IVA  ↑ sau ↓ warfarină | Monitorizare INR pentru evaluarea efectului warfarinei |
| Antidepresive: citalopram, escitalopram, sertralină | ↔ LUM, IVA  ↓ citalopram, escitalopram, sertralină | Poate fi necesară o doză mai mare de antidepresive pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora. |
| bupropionă | ↔ LUM, IVA  ↓ bupropionă | Poate fi necesară o doză mai mare de bupropionă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia. |
| Corticosteroizi sistemici: metilprednisolon, prednison | ↔ LUM, IVA  ↓ metilprednisolon, prednison | Poate fi necesară o doză mai mare de corticosteroizi sistemici pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acestora. |
| Blocante ale receptorilor H2: ranitidină | ↔ LUM, IVA  ↑ sau ↓ ranitidină | Poate fi necesară ajustarea dozei de ranitidină pentru a obține efectul clinic dorit. |
| Hipoglicemiante orale: repaglinidă | ↔ LUM, IVA  ↓ repaglinidă | Poate fi necesară o doză mai mare de repaglinidă pentru a obține efectul clinic dorit. LUM/IVA poate reduce eficacitatea acesteia. |

Notă: ↑ = creștere, ↓ = scădere, ↔ = nicio modificare; LUM = lumacaftor; IVA = ivacaftor.

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

Cât privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

Poate produce amețeală, deci este necesară prudență în timpul condusului la acești pacienți.

**Pacienții care primesc inhibitori puternici CYP3A necesită ajustarea dozelor**

Daca la inițierea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor pacienții primesc deja inhibitori puternici CYP3A se recomandă admnistrarea astfel:

* Varsta 2- 5 ani 1 plic din doza recomandata funcție de greutate in zile alternative 1 saptamana apoi se admnistreaza doza recomandata normal
* Peste 6 ani : 1 comprimat zilnic din doza recomandata în funcție de vârstă 1 saptamana apoi se vor admnistra dozele recomandate in mod normal

Dacă pacientii au întrerupt mai mult de 1 săptămână tratamentul cu Lumacaftor/Ivacaftor și primesc în continuare tratament cu inhibitori puternici CYP3A reintroducerea tratamentului cu modulator CFTR se efectueaza după aceleași recomandări de mai sus.

1. **MONITORIZAREA PACIENȚILOR ÎN CADRUL PROGRAMULUI DE TRATAMENT CU LUMACAFTOR/ IVACAFTOR**

La **includerea în tratamentul** cu LUMACAFTOR/IVACAFTOR se documentează în dosarul pacientului:

* Rezultatul analizei genetice care confirmă prezența genotipului homozigot DF508
* Evaluarea clinică conform Fișei de evaluare clinică inițială **(anexa 1)**
* Consimțământul informat al pacientului (reprezentant legal) **(anexa 3)**

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

* Evaluarea la inițierea tratamentului **(anexa 1)**
* Evaluarea la fiecare 3 luni de la inițierea tratamentului in primul an si apoi anual **(anexa 2)**

Monitorizarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor după primul an de la inițierea acestuia se va face anual conform fișei de monitorizare- (anexa 2).

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

**VII. PRESCRIPTORI:**

Medici din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, cu experiență în diagnosticul și tratamentul fibrozei chistice, care vor întocmi dosarul de inițiere al tratamentului și vor emite prima prescripție medicală pentru o perioadă de 28 zile de tratament (menționăm că deoarece cutia asigură tratamentul pentru 28 de zile, rețeta va fi eliberată separat de celelalte medicamente cuprinse în Programul curativ 6.4 Mucoviscidoză care sunt recomandate pe o durata diferită de timp).

Este recomandat ca medicii care initiaza tratamentul să facă parte dintr-o unitate sanitară unde se pot asigura condițiile necesare monitorizării adecvate pentru acești pacienți.

După inițierea tratamentului, continuarea prescrierii acestuia se poate face de către medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie, din teritoriu sau de către medicul de familie în baza scrisorii medicale emisă de medicul care inițiază tratamentul.

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

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

* + - 1. **Datele de identificare** (copii după certificat de naștere, carte de identitate)
      2. **Consimțământul informat** al părintelui (tutorelui legal), al copilului, sau al bolnavului (dacă are vârsta peste 18 ani) (anexa 3)
      3. **Bilet de externare** sau scrisoare medicală din unitatea sanitară care să ateste diagnosticul de fibroză chistică/mucoviscidoză
      4. **Buletin de testare genetică** care să ateste genotip homozigot F508
      5. **Evaluarea inițială** – clinică și paraclinică (**anexa 1**)
      6. **Tratament concomitent** (care ar impune modificarea dozelor terapeutice)

**Anexa 1**

**Unitatea Sanitară**  
……………………………………………………………………….

**Fișa de evaluare inițială în vederea includerii în tratament cu Lumacaftor/Ivacaftor**

|  |  |
| --- | --- |
| Nume |  |
| Prenume |  |
| Data nașterii  ZZ/ LL/ AAAA |  |
| Data evaluării  ZZ/ LL/ AAAA |  |
| Adresa |  |
| Asigurat la CAS |  |
| Telefon, email |  |
| Nume, prenume mama/ tata/ tutore legal |  |
| Diagnostic complet |  |
| Diagnostic genetic |  |
| Testul sudorii  (valoare / tip de aparat) - opțional |  |
| Antecedente personale fiziologice |  |
| Antecedente personale patologice semnificative  (afectare pulmonară, digestivă, complicații) |  |
| Date clinice: Greutate, talie, examen clinic general - elemente patologice |  |
| Date paraclinice | obligatorii la inițierea tratamentului |
| Test genetic |  |
| TGO |  |
| TGP |  |
| Bilirubină |  |
| Uree serică |  |
| Creatinină serică |  |
| Ecografie hepatică |  |
| Spirometrie ( la varsta ≥ 6 ani) |  |
| Data efectuării |  |
| FVC |  |
| FEV1 |  |
| Tensiune arterială |  |
| Examen oftalmologic |  |
| Test de sarcină (daca e cazul) |  |

SE RECOMANDĂ:  
Lumacaftor/Ivacaftor – doza:…………………….

Perioada…………………..  
Medic :  
Semnătura, parafă:  
Data completării Fișei de inițiere:

**Anexa 2**

**Fișa de monitorizare a pacientului cu Fibroză în tratament cu Lumicaftor/Ivacaftor  
Unitatea sanitară**……………………………………………………………………….  
Tip evaluare  
 [ ] 3 luni; [ ] 6 luni; [ ] 9 luni; [ ]12 luni;

Anul inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:…….

|  |  |
| --- | --- |
| Nume |  |
| Prenume |  |
| Data nașterii (ZZ/ LL/ AAAA) |  |
| Data evaluării(ZZ/ LL/ AAAA) |  |
| Adresă |  |
| Asigurat la CAS |  |
| Telefon, email |  |
| Nume, prenume mamă/tată/tutore legal |  |
| Diagnostic complet |  |
| Date clinice: Greutate, Talie,  Examen clinic general -elemente patologice |  |
| Date paraclinice |  |
| TGO |  |
| TGP |  |
| Bilirubină |  |
| Uree serică |  |
| Creatinină serică |  |
| Ecografie hepatică# |  |
| Tensiune arteriala |  |
| Spirometrie ( la varsta ≥ 6 ani) |  |
| Data efectuării |  |
| FVC |  |
| FEV1( la varsta de peste 6 ani) |  |
| Examen oftalmologic \* |  |

\*la 12 luni

# la 6 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual. La pacientul care are afectare hepatică – la 3 luni

SE RECOMANDĂ:  
Continuarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor

* forma farmaceutică................................
* doza: ………………. perioada……………….

Întreruperea tratamentului cu Lumicaftor/Ivacaftor

Motivele care au dus la întreruperea tratamentului :

Medic curant :  
Semnătură, parafă:  
Data completării Fișei de monitorizare:

**Anexa 3  
FORMULAR PENTRU CONSIMȚĂMÂNTUL PACIENTULUI CU FIBROZĂ CHISTICĂ ELIGIBIL PENTRU TRATAMENT CU LUMACAFTOR/ IVACAFTOR (ORKAMBI)**

Subsemnatul(a) …..................................……........................……, cu CI/BI ............................  
pacient/părinte/tutore legal al copilului ..................................................................................................  
cu CNP ………………………… diagnosticat cu fibroză chistică, homozigot F508del (pacient adult/copil care îndeplinește criteriile de includere) am fost informat de către …………………………………………............................……… privind tratamentul medical al bolii cu Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi).

Orkambi este un medicament care conține următoarele subtanțe active: lumacaftor și ivacaftor. Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) granule este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 2 ani și peste, cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR. Pentru copiii cu vârsta de 6 ani și peste se administrează Lumacaftor/Ivacaftor (Orkambi) comprimate.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

**Reacții adverse foarte frecvente** (pot afecta mai mult de o persoană din 10): infecții de căi respiratorii superioare, rinofaringită, cefalee, amețeală, congestie nazală, dispnee, tuse productivă, creșterea producției de spută, dureri abdominale, diaree, greață, suprainfecții bacteriene.

**Reacții adverse frecvente** (pot afecta mai puțin de 1 persoană din 10): rinită, otalgie, tinitus, congestie timpanică, tulburări vestibulare, odinofagie, congestie sinusală, hiperemie faringiană, bronhospasm, flatulență, vărsături, creșteri ale valorilor transaminazelor, erupție cutanată tranzitorie, formațiuni la nivelul sânilor, menstruație neregulată, dismenoree, metroragie.

**Reacții adverse mai rar întâlnite**: hipertensiune arterială, hepatită colestatică, encefalopatie hepatică, congestie auriculară, menoragie, amenoree, polimenoree, oligomenoree, durere sau inflamație la nivel mamelonar.

Tratamentul cu Orkambi nu este indicat la copii cu vârsta sub 2 ani, sau dacă pacientul este alergic la Orkambi, sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament, sau dacă pacientul primește tratament cu rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină.

Orkambi poate afecta modul de acțiune al altor medicamente!

Spuneți medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră (în cazul că sunteți pacient) sau copilul dumneavoastră (dacă sunteți părinte de pacient) primiți sau s-ar putea să primiți alte medicamente concomitent cu Orkambi.

Spuneți medicului dacă primiți dvs. sau copilul dvs. (ca pacient) oricare dintre următoarele medicamente:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Medicament | Indicație | Da |
| Rifampicină | tratamentul tuberculozei |  |
| Fenobarbital, Carbamazepină,  Fenitoină | inducerea somnului,  prevenirea convulsiilor |  |
| Ketoconazol,  Itraconazol,  Posaconazol,  Fluconazol  Voriconazol, | tratamentul infecțiilor fungice |  |
| Claritromicină  Eritromicină | tratamentul infecțiilor bacteriene |  |
| Digoxină | tratamentul sau prevenția insuficienței cardiace |  |
| Ciclosporină,  Everolimus,  Sirolimus,  Tacrolimus | tratament imunosupresiv specific post transplant de organ, anti-tumorale |  |
| Corticoizi doze mari | tratamentul afecțiunilor inflamatorii asociate |  |
| Warfarină și derivați | profilaxia embolismului, tulburări de ritm cardiac |  |

Aceste medicamente influențează eficiența Orkambi și necesită modificarea dozelor și respectiv monitorizare specială.

Se recomandă a se efectua analize ale sângelui înainte de tratamentul cu Orkambi și periodic în timpul tratamentului. Dacă pacientul are orice afecțiune hepatică sau renală, medicul trebuie să verifice periodic funcțiile hepatice și renale, funcția pulmonară și afectarea oftalmologică conform recomandarilor de monitorizare la 3, 6, 9 și 12 luni sau de câte ori consideră necesar în funcție de evoluția pacientului.

Pentru o supraveghere atentă a stării de sănătate a copilului aflat în tratament, a  
eficienței și a posibilelor reacții adverse ale terapiei cu Orkambi, am obligația de a mă prezenta la medicul curant pentru control la 3, 6, 9, 12 luni de la inițierea tratamentului și ulterior anual, în unitatea sanitară unde a fost inițiat tratamentul și să respect protocolul de tratament și supraveghere, așa cum a fost publicat și mi-a fost explicat de către medic, sau ori de câte ori apar modificări în evoluția stării de sănătate a copilului meu (dacă sunt părinte/tutore legal) sau a mea (dacă sunt pacient) sau la solicitarea medicului curant.

În situația în care în mod nejustificat nu voi respecta obligațiile asumate, inclusiv cea de a mă prezenta sistematic la controalele periodice stabilite prin protocolul terapeutic pentru fibroza chistică, obligații care mi-au fost comunicate de către medicul curant, acesta are dreptul de a mă exclcude (sau a exclude copilul meu) din acest program de tratament, așa cum este stipulat în protocolul terapeutic.

În cazul în care evoluția clinică este nefavorabilă sau riscurile prin efecte adverse depășesc beneficiile, medicul curant poate opta pentru întreruperea tratamentului cu Orkambi.

Sunt de acord să respect condițiile de includere în programul de tratament cu Orkambi.

Înainte de a începe tratamentul, mă voi prezenta împreună cu copilul meu la  
medicul curant în vederea instructajului efectuat de către medic și de către asistenta medicală  
privind modul de administrare.

După inițierea tratamentului, în termen de maxim 14 zile mă oblig să mă prezint cu toate documentele medicale la medicul din teritoriu care urmează a continua prescrierea tratamentului (medicii din specialitatea pediatrie, pneumologie pediatrică, pneumologie din teritoriu sau medicul meu de familie).

Pacient:  
Semnătura:  
Părinte/ Tutore legal:  
Semnătura:  
Medic curant:

Semnătură:

Data:”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 341 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 342 cod (B02BD02): DCI TUROCTOCOG ALFA PEGOL cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 342 cod (B02BD02): DCI TUROCTOCOG ALFA PEGOL**

**I. DEFINIŢIA AFECŢIUNII:**

**1.** **Hemofilia A este o afecţiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.**

În funcţie de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:

- forma uşoară, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)

- forma moderată, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)

- forma severă, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml).

Conform datelor Federaţiei Mondiale de Hemofilie (WFH) şi ale Consorţiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferenţe notabile ale incidenţei hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalenţa bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populaţia totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporţia formelor severe (nivelul FVIII < 1%) este de 50 - 70%.i

**2.** **Manifestările hemoragice:**

Fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendinţa la hemoragii spontane sau provocate în funcţie de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 şi 3).

**Tabel nr. 1: Corelaţia dintre severitatea episoadelor hemoragice şi nivelul factorului de coagulare**

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII în procente) | Caracteristicile sângerării |
| Severă (F VIII < 1%) | Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulaţiilor şi muşchilor, în general fără o cauză precizată |
| Moderată (F VIII 1 - 5%) | Rar hemoragiile pot apărea spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervenţiilor chirurgicale |
| Uşoară (F VIII 5- 40%) | Hemoragii severe şi prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervenţiilor chirurgicale |

**Tabel nr. 2: Frecvenţa episoadelor hemoragice în funcţie de localizare**

|  |  |
| --- | --- |
| Localizarea hemoragiilor | Frecvenţa (%) |
| Hemartroze | 70 - 80 |
| Hemoragii musculare | 10 - 20 |
| Alte hemoragii majore | 5 - 10 |
| Hemoragii SNC | < 5 |

**Tabel nr. 3: În funcţie de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viaţa în pericol**

|  |  |
| --- | --- |
| Hemoragii severe | Hemoragii care pun viaţa în pericol |
| Articulaţii | Cerebrale (SNC) |
| Musculatura şi ţesuturile moi | Gastrointestinale (GI) |
| Bucale/nazale/intestinale | Gât/faringe |
| Hematurie | Traumatisme severe |

**3.** **Protocol de diagnostic iniţial al hemofiliei congenitale:**

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

* anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);
* diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilie (arborele genealogic);
* circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice).

Confirmarea diagnosticului şi precizarea tipului de hemofilie

* timp parţial de tromboplastină activat (TPTA);
* timp de consum de protrombină;
* timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non‑severe şi nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);
* corecţia timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi şi plasmă absorbită pe sulfat de bariu;
* determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

**Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Diagnostic posibil | TP | TPTA | Timp de sângerare | Nr. Trombocite |
| Normal | Normal | Normal | Normal | Normal |
| Hemofilie A sau B | Normal | Prelungit | Normal | Normal |
| Boala von Willebrand | Normal | Normal sau Prelungit | Normal sau Prelungit | Normal sau Redus |
| Defect de trombocite | Normal | Normal | Normal sau Prelungit | Normal sau Redus |

**Precizarea formei de severitate a hemofiliei** - determinarea concentraţiei plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

**Identificarea inhibitorilor** - determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery şi stabilirea timpului de înjumătăţire a FVIII şi FIX.

**II. INDICAŢII TERAPEUTICE:**

**Tratamentul şi profilaxia sângerărilor la pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) - face obiectul unui contract cost-volum**

Substanța activă turoctocog alfa pegol este un conjugat covalent al proteinei turoctocog alfa cu polietilenglicol (PEG) 40 kDa. Factorul uman VIII, produs prin tehnologie ADN recombinant dintr-o linie celulară ovariană de hamster chinezesc (OHC) și nu se utilizează aditivi de origine umană sau animală în cultura celulară, purificarea, conjugarea sau formularea turoctocog alfa pegol. Turoctocog alfa pegol este un medicament de tip factor VIII uman recombinant (rFVIII) purificat, cu 40 kDa polietilenglicol (PEG) conjugat la proteină. PEG este atașat de glicanul legat de O din domeniul B trunchiat al rFVIII (turoctocog alfa). Mecanismul de acțiune al turoctocog alfa pegol se bazează pe înlocuirea factorului VIII deficitar sau absent la pacienții cu hemofilie A. Atunci când turoctocog alfa pegol este activat de trombină la locul leziunii, domeniul B care conține fragmentul PEG și regiunea a3 sunt scindate, generând astfel factorul VIII (rFVIIIa) recombinant activat care este similar structurii factorului VIIIa endogen.

**III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:**

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

* Pacienţii cu vârsta de 12 ani şi peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (ușoară, moderată sau severă).

**2. Criterii de excludere:**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: Clorură de sodiu, L-Histidină, Zahăr, Polisorbat 80, L-Metionină, Clorură de calciu dihidrat, Hidroxid de sodiu, Acid clorhidric;
* Reacţii alergice cunoscute la proteine de hamster;
* Pacienţii cu vârsta de sub 12 ani.

**IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU TUROCTOCOG ALFA PEGOL (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):**

**1. Doze**

Doza, intervalul de administrare şi durata terapiei de substituţie depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul şi de intensitatea sângerării, de nivelul activității vizate a factorului VIII şi de starea clinică a pacientului. Numărul de unităţi de factor VIII administrat este exprimat în unităţi internaţionale (UI), stabilite conform standardului actual al concentraţiei stabilit de OMS privind medicamentele care conţin factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie ca procent (raportat la valoarea plasmatică normală la om), fie, de preferinţă, în unităţi internaţionale pe dl (raportat la standardul internaţional actual privind nivelul de factor VIII în plasmă).

O unitate internaţională (UI) a activităţii factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

**2. Mod de administrare**

Turoctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.

Turoctocog alfa pegol trebuie administrat prin injecție intravenoasă (timp de aproximativ 2 minute) după reconstituirea pulberii cu 4 ml din solventul furnizat (clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție

injectabilă).

**3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:**

- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenţia de tratament pentru 52 de săptămâni pe an şi un minim de administrări definit a priori pentru cel puţin 45 săptămâni (85%) pe an;

- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depăşeşte 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate şi bine documentate.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **50 UI de turoctocog alfa pegol per kg greutate corporală la fiecare 4 zile**. Dozele şi intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcţie de valorile FVIII obţinute şi de tendinţa de sângerare individuală.

Doza la adolescenți (12 ani și peste) este aceeași cu cea pentru adulți.

**4. Tratamentul la nevoie "ON DEMAND":**

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observaţia empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală creşte activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

**Unităţi internaţionale (UI) necesare = greutatea corporală (kg) x creşterea dorită de factor VIII (%) x 0,5**

Cantitatea administrată şi frecvenţa de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacităţii clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % faţă de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare. Pentru tratamentul sângerărilor, se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg și o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore.

Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare:

**Tabel nr. 5 - Recomandări privind tratamentul episoadelor hemoragice cu turoctocog alfa pegol**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Intensitatea hemoragiei** | **Nivelul necesar de activitate al**  **factorului VIII (UI/dl sau % din cantitatea normală)a** | **Frecvența**  **dozelor (ore)** | **Durata terapiei** |
| **Ușoară**  Hemartroză incipientă,  sângerări musculare  ușoare sau sângerări  ușoare la nivelul cavității bucale | 20-40 | 12-24 | Până la eliminarea hemoragiei |
| **Moderată**  Hemartroză extinsă,  sângerări musculare,  hematom | 30-60 | 12-24 | Până la eliminarea hemoragiei |
| **Hemoragii severe sau**  **amenințătoare de viață** | 60-100 | 8-24 | Până la eliminarea riscului |

aDoza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

Doza și intervalul de administrare pentru o intervenție chirurgicală depind de procedura și practica

locală. Se poate administra o doză unică maximă de turoctocog alfa pegol de 75 UI/kg și o doză totală maximă de 200 UI/kg/24 ore. Frecvența dozelor și durata terapiei trebuie ajustate întotdeauna individual în funcție de răspunsul clinic individual.

Datele din Tabelul nr. 6 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în intervențiile chirurgicale:

**Tabel nr. 6 - Recomandări privind administrarea turoctocog alfa pegol pentru managementul perioperator**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tipul procedurii chirurgicale** | **Nivelul necesar**  **de activitate al**  **factorului VIII**  **(%) (UI/dl)a** | **Frecvența dozelor (ore)** | **Durata terapiei** |
| **Intervenții**  **chirurgicale**  **minore**  Inclusiv extracții  dentare | 30-60 | Cu o oră înainte  de intervenția chirurgicală  Repetați după 24 de ore dacă este necesar | O doză unică sau repetați injecția  la fiecare 24 de ore timp de cel puțin o zi până la vindecare |
| **Intervenții**  **chirurgicale**  **majore** | 80-100  (pre- și postoperator) | Cu o oră înainte de intervenția chirurgicală pentru a avea activitatea factorului VIII în intervalul țintă  Repetați la fiecare 8 până la 24 de ore pentru a menține activitatea factorului VIII în intervalul țintă | Repetați injecția la fiecare 8 până la 24 de ore, în funcție de necesități, până la vindecarea plăgii  Luați în considerare continuarea terapiei timp de încă 7 zile pentru a menține activitatea factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl) |

a Doza necesară se stabilește cu ajutorul formulei următoare:

Număr de unități necesare (UI) = greutatea corporală (kg) x creșterea necesară a nivelului de factor VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg per UI/dl).

**Copii şi adolescenţi**

* Doza la adolescenţi (12 ani și peste) este aceeaşi cu cea pentru adulţi.
* La copiii cu vârsta sub 12 ani siguranța pe termen lung nu a fost stabilită.

**V. CONTRAINDICAŢII:**

* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.
* Reacţii alergice cunoscute la proteinele provenite de la hamster.

**VI. REACŢII ADVERSE, ATENŢIONĂRI ŞI PRECAUŢII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:**

În cazuri rare au fost observate reacții de hipersensibilitate sau alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și de usturime la locul administrării în perfuzie, frisoane, înroşirea feţei, urticarie generalizată, cefalee, papule pruriginoase, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, senzație de furnicături, vărsături, wheezing) și pot evolua în unele situații la anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Foarte rar s-a observat dezvoltarea de anticorpi împotriva proteinelor provenite de la hamster, însoțită de reacții de hipersensibilitate.

Atenţionări şi precauţii:

* în cazul apariţiei simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;
* formarea anticorpilor neutralizanţi (inhibitori) faţă de factorul VIII este o complicaţie cunoscută în tratamentul pacienţilor cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecţiunii, precum şi cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere. Relevanţa clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut şi prezenţi în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariţie a unui răspuns clinic insuficient, în comparaţie cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.
* Acest medicament conține 30,5 mg de sodiu per flacon reconstituit, echivalent cu 1,5% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2,0 g sodiu pentru un adult.
* nu există experiență referitoare la utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii și alăptării. Prin urmare, factorul VIII nu trebuie utilizat în timpul sarcinii și al alăptării decât dacă este clar indicat.

**VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:**

* monitorizarea clinică şi paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare şi a statusului articular;
* determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată şi a frecvenţei de repetare a perfuziilor.

**VIII. CRITERII PENTRU ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI:**

* Hipersensibilitate la substanţa activă care include erupţie cutanată, urticarie generalizată, constricţie toracică, wheezing, hipotensiune arterială şi anafilaxie sau la oricare dintre excipienţi sau la proteinele de hamster.

**IX. MEDICI PRESCRIPTORI:**

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unităţile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie şi talasemie.”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 342 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM cu următorul cuprins:**

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

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

Trastuzumab deruxtecan în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior doua sau mai multe scheme 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 de includere:**

* vârstă peste 18 ani;
* status de performanta ECOG 0-2;
* Cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv (scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)), care au primit anterior doua sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

**III. Criterii de excludere/contraindicații**

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

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

*Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

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

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

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) și/sau pneumonită la utilizarea Trastuzumab deruxtecan. Au fost observate rezultate letale. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat tusea, dispneea, febra și/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de BPI/pneumonită. Dovezile de BPI/pneumonită trebuie investigate cu promptitudine. Pacienții cu suspiciune de BPI/pneumonită trebuie evaluați prin imagistică radiologică, preferabil folosind scanarea prin tomografie computerizată (CT). Trebuie avută în vedere consultarea unui medic pneumolog. Pentru BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1), se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 0,5 mg/kg și zi sau echivalent). Tratamentul cu Trastuzumab deruxtecan trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 și poate fi reluat conform instrucțiunilor. Pentru BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste), se

va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 1 mg/kg și zi sau echivalent) și se va continua timp de cel puțin 14 zile, după care se reduce treptat timp de cel puțin 4 săptămâni. Tratamentul cu Trastuzumab deruxtecan trebuie oprit definitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste). Pacienții cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită și trebuie monitorizați cu atenție.

*Neutropenie*

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

*Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng*

Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapiile antiHER2. Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziție multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumab deruxtecan și la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

*Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă*

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

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

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

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

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

**V. Schema terapeutică:**

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

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

Premedicație

Trastuzumabum Deruxtecanum este emetogen, ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schema terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-

HT3 și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie.

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

Modificarea dozei

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

Modificările dozei în contextul reacțiilor adverse

1. Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită

* BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1):
* Se întrerupe administrarea trastuzumab deruxtecan până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:
* dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza.
* dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel
* Se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită
* BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste)
* Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită

2. Neutropenie

* Gradul 3 (sub 1,0-0,5 × 109 /l)
* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.
* Gradul 4 (sub 0,5 × 109 /l)
* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin.
* Se va reduce doza cu un nivel.

3. Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de 1,0 × 109 /l și temperatură mai mare

de 38,3 °C sau temperatură susținută de 38 °C sau mai mare, timp de peste o oră.

* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare.
* Se va reduce doza cu un nivel.

4. Fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută

* FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%:

- Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.

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

**VI. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului**

* la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
* sarcina/alăptare;
* reactii adverse severe (BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste, Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică)
* decizia medicului oncolog curant
* decizia/decesul pacientului

**VII. Monitorizare:**

* Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
* Evaluare imagistică periodică conform cu practica curenta

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

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 343 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 343 cod (L01XX41): DCI ERIBULINUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 344 cod (L01XX41): DCI ERIBULINUM**

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

Eribulin este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm mamar local în stadiu avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim chimioterapic pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuia să includă o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții nu îndeplineau criteriile pentru administrarea acestor medicamente.

# Criterii de includere:

* + Varsta peste 18 ani
  + Diagnostic de neoplasm mamar în stadiu local-avansat sau metastatic, la care boala a progresat după cel puțin un regim de chimioterapie pentru boală în stadiu avansat. Tratamentul anterior trebuie să fi inclus o antraciclină și un taxan fie în context adjuvant, fie în context metastatic, cu excepția cazului în care pacienții au contraindicatii pentru administrarea acestor medicamente.
  + Valori ale constantelor hematologice și biochimice care, în opinia medicului oncolog curant, permit administrarea tratamentului cu eribulin în siguranță. NB. Daca pacientii prezinta hipokaliemie, hipocalcemie sau hipomagneziemie acestea trebuie corectate înaintea inițierii tratamentului cu eribulin

# Criterii de excludere/:

* Număr absolut de neutrofile (NAN) < 1,5 x 109/l la decizia de initiere a tratamentului
* Număr de trombocite < 100 x 109/l la decizia de initiere a tratamentului
* Sarcina

Contraindicații

* Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* Alăptarea

1. **Tratament si mod de administrare**

**Doza recomandată**

Doza recomandată de eribulin este de 1,23 mg/m2; se administrează intravenos, in 2 - 5 minute, în zilele 1 și 8 ale fiecărui ciclu de 21 zile

În UE, doza recomandată se referă la forma de bază a substanței active (eribulin). Calcularea dozei individuale care trebuie administrată unui pacient trebuie efectuată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare, care conține eribulin 0,44 mg/ml, și de doza recomandată, de 1,23 mg/m2 .

Recomandările de mai jos privind scăderea dozei sunt prezentate de asemenea ca doza de eribulin care trebuie administrată în funcție de concentrația soluției preparate pentru utilizare

Doza poate fi diluată cu până la 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Doza nu trebuie diluată în soluție perfuzabilă de glucoză 5%.

# Modificări ale dozei

# Temporizarea administrării dozei în timpul tratamentului

# Administrarea eribulin trebuie temporizată în ziua 1 sau în ziua 8 în oricare dintre următoarele situații:

# Număr absolut de neutrofile (NAN) < 1 x 109/l

# Număr de trombocite < 75 x 109/l

# Efecte toxice nehematologice de gradul 3 sau 4.

# Reducerea dozei în timpul tratamentului

În tabelul 1 sunt prezentate recomandările privind reducerea dozei în cazul repetării tratamentului.După ce a fost redusă, doza de eribulin nu trebuie mărită din nou.

# Tabel 1- Recomandări privind reducerea dozei:

|  |  |
| --- | --- |
| Reacții adverse după administrarea precedentă a eribulin | Doza recomandată de eribulin |
| Hematologice: | 0,97 mg/m2 |
| NAN < 0,5 x 109/l, care durează mai mult de 7 zile |
| NAN < 1 x 109/l, neutropenie complicată cu febră sau infecție |
| Număr de trombocite < 25 x 109/l, trombocitopenie |
| Număr de trombocite < 50 x 109/l, trombocitopenie cu complicații hemoragice sau care necesită transfuzii de sânge sau de masă trombocitară |
| Nehematologice: |
| Orice reacție adversă de gradul 3 sau 4 în ciclul precedent |
| Reapariția oricărei reacții adverse hematologice sau nehematologice, după cum se specifică mai sus |  |
| În pofida reducerii dozei la 0,97 mg/m2 | 0,62 mg/m2 |
| În pofida reducerii dozei la 0,62 mg/m2 | Se ia în considerare întreruperea administrării |

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Eribulin trebuie evitat la pacienții cu sindrom congenital de interval QT lung.

Pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande conservarea spermei înaintea tratamentului, deoarece există posibilitatea infertilității permanente ca urmare a tratamentului cu Eribulinum.

Eribulinum poate provoca reacții adverse cum sunt fatigabilitate și amețeli, care pot avea influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă și să nu folosească utilaje dacă prezintă simptome de fatigabilitate sau amețeli

*Pacienți cu insuficiență hepatică*

*Afectarea funcției hepatice ca urmare a metastazelor*

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (clasa Child-Pugh A) este de 0,97 mg/m2, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute, în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Doza de eribulin recomandată la pacienți cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child- Pugh B) este de 0,62 mg/m2, administrată intravenos în decurs de 2 până la 5 minute în ziua 1 și în ziua 8 a unui ciclu de 21 zile.

Nu s-a studiat administrarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa Child- Pugh C), dar se anticipează că este necesară o reducere mai marcată a dozei dacă se administrează eribulin la acești pacienți.

*Afectarea funcției hepatice ca urmare a cirozei hepatice*

Acest grup de pacienți nu a fost studiat. Dozele de mai sus pot fi utilizate la pacienți cu insuficiență ușoară și moderată, dar se recomandă monitorizarea atentă, deoarece poate fi necesară reajustarea dozei.

*Pacienți cu insuficiență renală*

Reducerea dozei poate fi necesară la unii pacienți cu insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei <50 ml/min), care pot prezenta o expunere crescută la eribulin. Se recomandă

prudență și monitorizarea atentă privind siguranța la toți pacienții cu insuficiență renală.

*Pacienți vârstnici*

Nu se recomandă ajustări specifice ale dozei în funcție de vârsta pacientului .

*Neuropatie periferică*

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în vederea identificării semnelor de neuropatie periferică motorie și senzorială. Apariția neurotoxicității periferice severe necesită temporizarea administrării sau reducerea dozei (Tabelul 1.).

În studiile clinice nu au fost incluși pacienți cu neuropatie preexistentă de grad mai mare de 2. Cu toate acestea, posibilitatea apariției unor simptome noi sau agravarea simptomelor existente nu a fost mai mare la pacienții cu neuropatie de gradul 1 sau 2 preexistentă în comparație cu pacienții incluși în studiu fără această afecțiune.

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

1. **Monitorizarea tratamentului**:

Evaluare imagistica periodica (CT sau RMN sau PET-CT) sau in funcție de particularitatea fiecărui pacient, decizia aparținând medicului curant).

Înaintea administrării fiecărei doze de eribulin trebuie efectuată monitorizarea hemogramei complete la toți pacienții. Mielosupresia este dependentă de doză și se manifestă în principal sub formă de neutropenie.

Neutropenia severă poate fi tratată prin administrarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) sau a unor medicamente echivalente, potrivit deciziei medicului și în conformitate cu ghidurile terapeutice curente.

Se recomandă monitorizarea ECG dacă tratamentul este inițiat la pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă, bradiaritmii sau tratament concomitent cu medicamente despre care se cunoaște faptul că prelungesc intervalul QT, incluzând antiaritmicele de clasă Ia și III, și pacienți cu tulburări electrolitice.

1. **Criterii pentru intreruperea tratamentului**:

* Progresia obiectivă a bolii
* Efecte secundare (toxice) nerecuperate chiar in condițiile scăderii dozei la 0.62mg/m2
* Decizia medicului
* Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul

1. **Prescriptori**: medici cu specialitatea oncologie medicala.”
2. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 344 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 345 cod (N05AX15): DCI CARIPRAZINUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 345 cod (N05AX15): DCI CARIPRAZINUM**

1. **Indicaţia terapeutică** (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul schizofreniei la adulţi (cod **312** conform CIM revizia a 10-a)

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

* Diagnostic confirmat de schizofrenie, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.

1. **Criterii de excludere**

* Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.

1. **Tratament**

* Doza iniţială recomandată este de 1,5mg. Creşterea dozelor se face progresiv, pe baza evaluării clinico-evolutive, cu câte 1,5mg, o dată pe zi, până la doza eficace. Doza maximă zilnică este de 6mg.
* Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu.

1. **Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate sau intoleranţă.
* Administrarea concomitentă de inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu: boceprevir, claritromicină, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodonă, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromcină, voriconazol, diltiazem, eritromicină, fluconazol, verapamil).
* Administrarea concomitentă de inductori puternici sau moderați ai CYP3A4 (de exemplu: carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, nafcilină).

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

* Monitorizarea periodică a tensiunii arteriale, mai ales la pacienţii cu boală cardiovasculară cunoscută.
* Monitorizarea periodică a glicemiei la pacienţii cu diabet zaharat.
* Monitorizarea periodică a greutăţii şi IMC.
* Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
* De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.

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

Evaluarea tratamentului se face la câteva săptămâni de la iniţiere şi după fiecare ajustare a dozelor. Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3-6 luni).

1. **Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile, insuficienţă hepatică sau renală severă confirmată.

1. **Prescriptori**

Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.

Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 345 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 346 cod (N06AX26): DCI VORTIOXETINUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 346 cod (N06AX26): DCI VORTIOXETINUM**

1. **Indicaţia terapeutică** (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul episoadelor depresive majore la adulţi (cod **321** conform CIM revizia a 10-a)

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

* Diagnostic confirmat de depresie majoră, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic.

1. **Criterii de excludere**

* Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile.

1. **Tratament**

* La pacienții cu vârsta sub 65 de ani, doza zilnică iniţială şi de întreţinere este de 10mg. Modificarea dozelor se face pe baza evaluării clinico-evolutive, între 5mg (doză minimă zilnică) şi 20mg (doză maximă zilnică).
* La pacienţii cu vârsta ≥ 65 de ani, doza iniţială este de 5mg (doza eficientă cea mai mică). Se recomandă precauţie la doze zilnice mai mari de 10mg la această categorie de pacienţi.
* Ajustarea dozelor şi durata tratamentului se stabilesc în funcţie de forma, severitatea şi stadiul tulburării, pe baza argumentelor clinice şi a raportului risc-beneficiu. Durata tratamentului după remiterea simptomelor depresive este de cel puțin 6 luni.

1. **Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate sau intoleranţă.
* Utilizarea concomitentă cu inhibitori neselectivi ai monoaminoxidazei (IMAO) sau inhibitori selectivi ai MAO-A.

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

* Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
* Prudenţă la asocierea unui alt antidepresiv.
* De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.

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

Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate (la 3-6 luni).

1. **Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.

1. **Prescriptori**

Iniţiere: Medici din specialitatea psihiatrie.

Continuare: Medici din specialitatea psihiatrie sau medici de familie care pot continua prescrierea pe o perioadă de 3 luni conform scrisorii medicale eliberate de medicul psihiatru.”

1. **La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 346 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 347 cod (N06AX27): DCI ESKETAMINUM cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 347 cod (N06AX27): DCI ESKETAMINUM**

1. **Indicaţia terapeutică** (face obiectul unui contract cost-volum)

Tratamentul tulburării depresive majore rezistente la tratament, în asociere cu un SSRI sau un SNRI, la adulţii care nu au răspuns la cel puțin două tratamente diferite cu antidepresive în episodul depresiv curent moderat până la sever.

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

* Diagnostic confirmat de depresie rezistentă la tratament, lipsa contraindicaţiilor majore constatată clinic şi anamnestic, disponibilitate de prezentare într-o unitate sanitară de specialitate pentru administrarea tratamentului şi monitorizare post-administrare, conform graficului de administrare.

1. **Criterii de excludere**

* Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, contraindicaţii majore, vârsta sub 18 ani, pacienți cu cu insuficiență hepatică (severă) Clasa C Child-Pugh.

1. **Tratament**

Administrarea tratamentului se face în două etape, doar într-un cadru clinic adecvat:

1. **Etapa de inducţie**: săptămânile 1-4

* În ziua 1 se administrează doza de iniţiere. Dozele ulterioare vor fi administrare de două ori pe săptămână.

1. **Etapa de întreţinere**: începând cu săptămâna 5

* Pe parcursul săptămânilor 5-8, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână. Începând cu săptămâna 9, tratamentul va fi administrat o dată pe săptămână sau o dată la două săptămâni, în funcţie de răspunsul la tratament şi evoluţia clinică.

Antidepresivele orale recomandate pentru asociere sunt:

* SSRI - escitalopram sau sertralină. Cu prudenţă, pot fi administrate şi alte substanţe din această clasă.
* SNRI - duloxetină sau venlafaxină cu eliberare prelungită

Înaintea administrării, pacientul trebuie instruit să nu consume alimente cu 2 ore înainte, să nu folosească decongestionante nazale cu 1 oră înainte şi să nu consume băuturi cu 30 minute înainte. De asemenea, va fi instruit să nu planifice conducerea de autovehicule sau implicarea în activităţi care necesită vigilenţă mentală şi coordonare motorie până în ziua următoare, după un somn odihnitor.

Tensiunea arterială va fi măsurată înaintea administrării. Ca regulă, o valoare peste 140/90 mmHg impune evaluarea raportului risc-beneficiu pentru administrarea esketaminei.

Administrarea spray-ului nazal de esketamină se face de către pacient, sub supravegherea personalului medical, conform procedurii descrise în prospect.

După administrare, pacientul va fi monitorizat timp de 1-2 ore în privinţa tensiunii arteriale şi a stării de vigilenţă, putând părăsi unitatea sanitară atunci când starea generală este considerată stabilă de către medic. Pacientul nu va conduce autovehicule după administrarea tratamentului.

La sfârşitul perioadei de inducţie se va face o evaluare a beneficiului terapeutic pentru a aprecia oportunitatea de continuare a tratamentului în etapa de întreţinere. În situaţia în care pacientul prezintă indicaţie de continuare a administrării, durata tratamentului după ameliorarea simptomelor depresive este de cel puțin 6 luni.

Graficul de administrare şi ajustarea dozelor în funcţie de vârstă şi evoluţia clinică sunt redate în tabelul de mai jos.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vizita** | **Adulţi < 65 ani** | **Adulţi ≥ 65 ani** |
| ***Etapa de inducţie*** | | |
| Săptămâna 1 |  |  |
| Iniţiere - Vizita 1 | 56mg | 28mg |
| Vizita 2 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 2 |  |  |
| Vizitele 3 şi 4 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 3 |  |  |
| Vizitele 5 şi 6 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 4 |  |  |
| Vizitele 7 şi 8 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| ***Etapa de întreţinere*** | | |
| Săptămâna 5 |  |  |
| Vizita 9 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 6 |  |  |
| Vizita 10 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 7 |  |  |
| Vizita 11 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Săptămâna 8 |  |  |
| Vizita 12 | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |
| Din săptămâna 9 |  |  |
| Vizita 13 şi în continuare,  la 1 sau 2 săptămâni | 56mg sau 84mg | 28mg, 56mg sau 84mg |

1. **Contraindicaţii**

* Hipersensibilitate sau intoleranţă.
* Tensiune arterială necontrolată terapeutic.
* Istoric de AVC sau boală anevrismală
* Eveniment cardiovascular recent (în ultimele 6 săptămâni), inclusiv infarct miocardic
* Pacienți cu antecedente de hemoragie intracerebrală

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

* Prudenţă şi ajustarea dozelor la pacienţii vârstnici, după caz şi indicaţie.
* Comorbidităţi psihiatrice (adicţii, tulburări psihotice, tulburare bipolară).
* Hipertiroidism care nu a fost suficient tratat
* De evitat consumul de alcool pe durata tratamentului.
* Spravato nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă și care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Spravato, tratamentul trebuie întrerupt, iar pacienta trebuie consiliată cât mai rapid posibil cu privire la riscul potențial pentru făt și opțiunile clinice/terapeutice.

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

Eficacitatea tratamentului se reflectă în ameliorarea simptomatologiei şi a gradului de funcţionare globală, pe baza evaluării periodice de specialitate, după etapa de inducţie şi ulterior la 3-6 luni.

1. **Criterii pentru întreruperea tratamentului**

Lipsă de eficacitate pe baza evaluării clinice, intoleranţă la tratament, efecte secundare şi/sau adverse necontrolabile sau intolerabile, interacţiuni medicamentoase incompatibile.

1. **Prescriptori**

Iniţiere şi continuare: Medici din specialitatea psihiatrie din unitațile sanitare de specialitate prin care se deruleaza subprogramul P11.2 – Tulburare depresivă majoră.”

1. **La anexa nr. 2, după poziţia 26 se introduce o nouă poziție, poziția 27, cu următorul cuprins:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| NR. | Cod Protocol | DENUMIRE |
| 27 | D11AH-L04AA | DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM\*\*1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM\*\*1Ω |

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC-MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC-MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)**

**DCI: Sofosbuvirum+ Ledipasvirum (Harvoni)**

**DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)**

**DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)**

1. **PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (FO – F3)**
2. **Criterii de includere**
3. Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3
4. Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentaţi) cu peg-interferon + Ribavirină – cu fibroză F0, F1 și F2, F3
5. Pacienți cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecţioase).
6. Pacienți cu coinfecţie VHB-VHC - Pacienții cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu intruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
7. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice sau medicamente genotip specifice, conform RCP produs.
8. Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.
9. **Evaluarea pre-terapeutică**
10. Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin

* Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\*sau
* Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
* Fibromax sau
* PBH

\* (În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode)

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absenţa fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 sau F3 ( PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament şi alegerea schemei terapeutice şi a duratei optime a acesteia.

1. Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție a laboratorului≥10 UI/ml sau ≥ 12 UI/ ml sau ≥15UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
2. anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
3. Transaminazele serice (ALT, AST)
4. Hemograma
5. Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
6. Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)
7. genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B şi în funcţie de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată
8. ecografie abdominală
9. **Criterii de excludere/contraindicaţii**
10. Comorbidităţile extra-hepatice severe care implică o durată de viaţă limitată
11. Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru optiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Epclusa, Maviret
12. **Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:**

1. **Harvoni:** 1 cp.pe zi cu sau fără alimente

**sau**

2. **Epclusa:** 1 cp.pe zi cu sau fără alimente

**sau**

     3. **Maviret:** 3cp.odată pe zi cu alimente

1. **Durata tratamentului (săptămâni)**:
2. Pacienții naivi.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| medicament | F0-F2, gen.1b | F3, gen. 1b | F0-F2, gen. 1a | F3, gen. 1a | F0-F3, gen. 2-3 | F0-F3, gen.4 | F0-F3, gen.5-6 |
| Harvoni-genotip specific | 8 | 8 | 8 | 8 | -------- | 12 | 12 |
| Epclusa-pangenotipic | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Maviret-pangenotipic | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |

1. Pacienții experimentați:

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| medicament | F0-F2, gen. 1b | F3, gen. 1b | F0-F2, gen. 1a | F3,gen. 1a | F0-F3, gen. 2-3 | F0-F3, gen.4 | F0-F3, gen.5-6 |
| Harvoni-genotip specific | 12 | 12 | 12 | 12 | -------- | 12 | 12 |
| Epclusa-pangenotipic | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| Maviret-pangenotipic | 8 | 8 | 8 | 8 | 8/16\* | 8 | 8 |

\*16 săptămâni doar pentru gen. 3

1. **Monitorizarea tratamentului**

**În timpul tratamentului**

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare daca anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs si DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

**La terminarea tratamentului**: Transaminazele serice, Hemograma

**La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului**

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

1. **Criterii de evaluare a rezultatului terapiei**
2. **Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):**

* ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

1. **Eșec terapeutic:**

* ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

1. **Prescriptori**

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş, Suceava, Vâlcea şi CAS AOPSNAJ

1. **PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ – scor Child – Pugh A**
   * + 1. **Criterii de includere**
2. Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon ) cu fibroză F4 ( ciroză compensată Child – Pugh A).
3. Pacienţi experimentaţi (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon +Ribavirină ) cu F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
4. Pacienții cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase).
5. Pacienții cu coinfecţie VHC-VHB

Pacienții cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.

1. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice sau medicamente genotip specifice, conform RCP produs.
2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.
   * + 1. **Evaluarea pre-terapeutică**
3. Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:

* Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\* sau
* Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
* Fibromax sau
* PBH

\* (În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi prin una din celelalte metode)

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența fibrozei F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Atunci când ciroza este evidentă (clinic,imagistic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

1. ARN-VHC (peste limita de detecţie a laboratorului ≥10 UI/ml sau ≥ 12 UI/ ml sau ≥15UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
2. anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
3. Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
4. Hemograma
5. Albumina serică
6. Bilirubina
7. TP (INR)
8. Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
9. Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
10. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)
11. Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
12. Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
13. Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).
14. genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupa de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **şi în funcţie de schema terapeutica ce urmează a fi recomandată.**
    * + 1. **Criterii de excludere/contraindicaţii**
15. Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh> 6 puncte
16. Comorbidităţile extra-hepatice care implică o durată de viaţă limitată
17. Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, , Epclusa, Maviret
    * + 1. **Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:**

1 .**Harvoni:** 1cp pe zi cu sau fără alimente

**sau**

2. **Epclusa:** 1cp zi cu sau fără alimente

**sau**

3. **Maviret:** 3cp odată pe zi cu alimente

* + - 1. **Durata tratamentului (săptămâni)**:

a) Pacienţii naivi

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| medicament | Gen. 1b | Gen.1a | Gen.2-3 | Gen.4 | Gen.5-6 |
| Harvoni-genotip specific\*\* | 12 | 12 | 24\* | 12 | 12 |
| Epclusa-pangenotipic | 12 | 12 | 12\*\*\* | 12 | 12 |
| Maviret-pangenotipic | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |

\* doar pentru gen. 3 în asociere cu Ribavirina

~~\*\*~~ Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcţie de starea clinică a pacientului şi conform ghidurilor internaţionale de tratament a infecţiei cu VHC

\*\*\* Se poate lua in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

1. Pacienţii experimentaţi:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| medicament | Gen. 1b | Gen.1a | Gen.2-3 | Gen.4 | Gen.5-6 |
| Harvoni-genotip specific\*\* | 12 | 12 | 24\* | 12 | 12 |
| Epclusa-pangenotipic | 12 | 12 | 12\*\*\*\* | 12 | 12 |
| Maviret-pangenotipic | 12 | 12 | 12/16\*\*\* | 12 | 12 |

\* doar pentru gen. 3 în asociere cu Ribavirina

\*\* Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcţie de starea clinică a pacientului şi conform ghidurilor internaţionale de tratament a infecţiei cu VHC

\*\*\*16 săptămâni doar pentru gen. 3

\*\*\*\* Se poate lua in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris

* + - 1. **Monitorizarea tratamentului**

**În timpul tratamentului**

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare daca anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs si DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

**La sfârşitul tratamentului (săptămâna 12)**  evaluare biochimică: ALT, AST şi analizele pe baza căruia se calculează scorul Child (F4).

**La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului**:

Viremia cantitativă **(RVS-12) :** ARN VHC

**Notă** : Pacienţii cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic şi ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

* + - 1. **Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului**

1. **Răspuns viral susţinut (RVS-12):**

* ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

1. **Eșec terapeutic:**

* ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecție, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
  + - 1. **Prescriptori**

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relatii contractuale cu casele de asigurari de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş, Suceava, Vâlcea şi CAS AOPSNAJ

1. **CATEGORII SPECIALE DE PACIENŢI ADULŢI INFECTAŢI CU VIRUSULHEPATITIC C**

***A. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) şi pacienţi cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente***

**a) medicamente pangenotipice**

* Epclusa 1cp/zi,+RIBAVIRINA\* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**

**b) medicamente genotip specifice**

* Harvoni 1cp/zi,+RIBAVIRINA\* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**
* Harvoni 1cp/zi, **24 săptămâni** pentru pacienţii cu contraindicaţie la Ribavirina sau cu intoleranţă la Ribavirina

\*La pacientii cu **scor Child C** se administrează initial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi şi se creşte progresiv în acord cu toleranţa pacientului, conform RCP produs.

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutica, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 si 8 de la cap II.

***B.Pacienţi cu infecţie cronică VHC şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi***

**B.1. Pacienţi cu hepatită cronică VHC fibroză F0-F3 sau ciroză compensată şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi**

**a) medicamente pangenotipice**

* Maviret fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5
* Epclusa fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5, doar în situaţia în care nu sunt disponibile alte opţiuni de tratament relevante

**b)medicamente genotip specifice**

* Harvoni poate fi utilizata la aceasta categorie de pacienti fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5, doar în situaţia în care nu sunt disponibile alte opţiuni de tratament relevante

**B.2. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) şi afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m2) şi cei hemodializaţi**

**Medicamente pangenotipice**

* Epclusa fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5,

Nota. La pacientii cu afectare renala severa (inclusiv hemodializa) care necesita administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind ajustarea dozei.

Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, **iniţierea şi monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic**, şi după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situaţia o impune, având în vedere contraindicaţiile şi interacţiunile medicamentoase potenţiale.

***C. Pacienti cu transplant hepatic***

**a) medicamente pangenotipice**

* **Epclusa**:
* 1cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Se poate lua in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3.
* 1cp/zi,+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată -clasa Child B sau C)
* **Mavire**t – 3 cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de 16 saptamani la pacientii experimentati, cu genotip 3

**b) medicamente genotip specifice**

* **Harvoni**:
* 1cp/zi, **12 săptămâni (**F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A) ±. RIBAVIRINA. Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcţie de starea clinică a pacientului şi conform ghidurilor internaţionale de tratament a infecţiei cu VHC
* 1 cp/zi+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind doza), **12 săptămâni ( ciroză hepatică decompensată -clasa Child B sau C)**
* 1cp/zi, **24 săptămâni** pentru pacienţii cu contraindicaţie la Ribavirina sau cu intoleranţă la Ribavirina

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

***D. Pacienti cu transplant renal***

**Medicamente pangenotipice**

* **Maviret 3 cp/zi,** **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de **16 saptamani** la pacientii experimentati cu genotip 3.

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

***E.******Pacienti Reinfectați***

Reinfecția cu VHC se definește ca reapariția ARN VHC la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS (ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni dupa terminarea oricărui tip de tratament antiviral cu antivirale directe sau bazat pe Peg-IFN).

Reinfecția este întâlnită la următoarele categorii de persoane cu risc crescut:

* utilizatorii de droguri intravenoase,
* pacienții HIV pozitivi,
* persoanele care au contacte sexulale cu parteneri multipli, necunoscuți sau contacte sexuale neprotejate (în special barbații care au contacte sexuale cu alți bărbați)
* persoane cu expuneri nosocomiale (după transfuzii, intervenții chirurgicale, intervenții dentare sângerânde, hemodializă, proceduri medicale ce implică utilizarea acelor),
* utilizarea aceluiași instrumentar pt diverse proceduri nonmedicale –(ex. piercing, tatuaje, manichiură),
* persoane cu risc profesional (personalul medical, pompieri, polițiști etc.),
* persoane instituționalizate (ex. deținuți)

Avand în vedere importanța profilaxiei reinfecției, medicii prescriptori vor informa pacienții de la momentul primei terapii antivirale asupra riscului de reinfecție, ca și asupra mijloacelor de prevenire a reinfectării în funcție de categoria de risc la care aceștia se încadrează, pacientul luând la cunoștință prin semnarea consimțământului informat.

Persoanele încadrate în aceste categorii cu reinfecție VHC documentată de medicul curant (ARN VHC detectabil la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS) au indicație de retratament. Retratamentul se va efectua cu medicație pangenotipică conform recomandărilor din protocol (evaluare pre-terapeutică, posologie, durata tratament, monitorizare și criterii de evaluare a rezultatului medical).

***IV.* *Categorii de pacienţi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 12 şi < 18 ani cu infectie cu VHC eligibili***

**1. Pacienţii cu fibroză F0-F3**

a. naivi la interferon + ribavirina, genotip 1B,

Harvoni 1 cp/zi, **8 săptămâni**

Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**

b. naivi la interferon + ribavirina, oricare alt genotip în afara de genotipul 1B

Harvoni 1 cp/zi **12 săptămâni**

Maviret 3 cp/zi **8 săptămâniuj**

c. experimentaţi la interferon + ribavirina oricare genotip în afara de genotipul 3

Harvoni 1 cp/zi **12 săptămâni**

Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**

d. experimentaţi la interferon + ribavirina genotip 3

Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**

Maviret 3 cp/zi **16 săptămâni**

**2. Pacienţii cu ciroza hepatică compensată scor Child A**

a. naivi la interferon + ribavirina, indiferent de genotip,

Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**

Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**

b. experimentaţi la interferon + ribavirina oricare genotip în afara de genotipul 3

Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**

Maviret 3 cp/zi **12 săptămâni**

c. experimentaţi la interferon + ribavirina genotip 3

Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**

Maviret 3 cp/zi **16 săptămâni**

**3. Pacienţii infectaţi VHC posttransplant hepatic**,

Harvoni 1 cp/zi **12 săptămâni**

Maviret 3 cp/zi **12 săptămâni** la orice genotip cu excepţia genotipului 3

Maviret 3 cp/zi **16 săptămâni** la prezenţa genotipului 3

Genotiparea ramâne o decizie a medicului prescriptor şi ţine cont de factorii de risc asociaţi infecţiei VHC.

**Notă**

1. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului şi criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 2, 6 si 7 de la cap I sau II

2. Contraindicaţiile specifice pentru pacienţii pediatrici sunt legate de aprobarea tipul de medicaţie antivirală cu acţiune directă pentru vârsta pediatrică

**PRESCRIPTORI**

Medicii pediatri cu supraspecializare/competenţă/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică şi medicii din specialitatea boli infecţioase aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate din judetele Bucureşti, Bihor, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Sibiu, Timiş şi CAS AOPSNAJ.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ**

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

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

Pentru administrarea agenţilor biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimţământ Informat al pacientului.

Pacienţii vor fi înscrişi în Registrul naţional de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operaţional)

**I. Criterii de diagnostic**

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existenţa criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpigionoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamaţie trasmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravităţii se poate face complementar şi prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoza, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parţial sau în totalitate: dispariţia desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă şi colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) şi cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecţiuni este necesar să existe la iniţierea terapiei biologice:

* Consimţământul informat al pacientului
* Excluderea altor cauze de colită (infecţioasă, cu atenţie la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
* Screening infecţios - pentru infecţiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniţia numai după obţinerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecţia cu VHC nu este o contraindicaţie, dar pacientul trebuie monitorizat; infecţia cu VHB este o contraindicaţie relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de iniţierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
* Screening pentru neoplazii, afecţiuni autoimune sau demielinizante, în funcţie de riscul individualizat al pacientului
* Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienţii cu boala Crohn forma fistulizantă
* Verificarea inexistenţei contraindicaţiilor pentru tratamentul biologic.
* Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul şi aprobarea ANMDMR a medicamentului prescris (indicaţii, contraindicaţii, mod de preparare şi administrare, reacţii adverse, etc.)

**II. Principii terapeutice în BII**

* 1. Tratamentul BII urmăreşte amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii şi menţinerea stării de remisiune.
  2. Cu excepţia unor forme grave tratamentul BII se desfăşoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.
  3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul şi terapia biologică (nu imunomodulatoarele, cu excepţia metotrexatului)
  4. Pentru tratamentul de menţinere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, şi tratamentul biologic (nu corticoizii)

**III. Tratamentul standard**

**1. Colita ulcerativă:**

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină:-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducţia remisiunii şi pentru menţinerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicaţii:

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

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

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de ( 0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

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

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

**2. Boala Crohn (BC)**

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele uşoare şi moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la iniţiere cât şi pentru menţinerea remisiunii dacă aceasta s-a obţinut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuşii 5-ASA şi în formele moderat-severe şi severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticoticoizii nu sunt indicaţi în remisiune şi menţinerea remisiunii.

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

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână poate fi administrat şi în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicaţiilor supurative ale BC (abcese supuraţii perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

**IV. Tratamentul biologic (agenti biologici si alte produse de sinteza)**

Indicaţiile tratamentului biologic (infliximab - original şi biosimilar cu administrare intravenoasa sau subcutana, adalimumab - original şi biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

**1. Boala Crohn:**

a. Pacienţi adulţi, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eşec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 2,5 mg/kg, sau -6 MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienţii cu cortico-dependenţă, intoleranţă sau contraindicaţii la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absenţa abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienţii cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienţi cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienţii cu boală severă şi minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamaţiei peste valorile normale, prezenţa afectării perianale de la debut, pacienţi cu fenotip fistulizant sau stenozant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, cu răspuns inadecvat la terapia standard incluzand terapia nutrițională, corticoterapia și/sau imunomodulatoare (Azatioprina sau 6-mercaptupurina și/sau Metrotrexat), sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale pot fi trataţi cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

**2. Colita ulcerativă**

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă extinsă - pancolită, la pacienţii adulţi, aflaţi în eşec terapeutic la terapia standard (5-ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6-MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Copii de la vârsta de 6 ani, cu colită ulcerativă activă, cu răspuns inadecvat la tratamentul standard, inclusiv la corticosteroizi și/sau 6-mercaptopurina (6-MP) sau azatioprina sau care au intoleranță la aceste tratamente sau cărora aceste tratamente le sunt contraindicate din motive medicale, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe de boală).

c. Colită ulcerativă/colită în curs de clasificare, acută gravă (colită fulminantă), în cazul eşecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicaţie numai pentru infliximab.

NOTĂ

* **Vedolizumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu Boala Crohn sau colită ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranţă la tratamentul convenţional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).
* **Ustekinumab** se poate administra la pacienţii adulţi cu boala Crohn activa sau colită ulcerativă activă, forme moderate pana la severe, care au avut un raspuns necorespunzător, au incetat să mai raspundă sau au dezvoltat intoleranţă fie la tratamentele convenţionale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau in cazul in care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”
* **Tofacitinib** se poate administra la pacienţii adulţi cu colită ulcerativă activă, formă moderată pana la severă, care au avut un raspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convenţional, fie un agent biologic.

A. Tratamentul de inducţie:

* Adalimumab - original şi biosimilar cu administrare subcutanată:
* la adulţi - 160 mg iniţial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni şi, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă
* la adulţi - 160 mg iniţial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn
* copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg iniţial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 şi 40 mg în săptămâna 2. Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn ; în colita ulcerativă - 80 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 40 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 40 mg la 2 săptămâni
* copii cu greutatea ≥ 40 kg - 80 mg iniţial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare **2** săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 şi câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior - în b. Crohn ; în colita ulcerativă - 160 mg inițial (săptămâna 0) urmată de 80 mg in săptămâna 2, doza de întreținere recomandată, începând cu săptămâna 4 fiind de 80 mg la 2 săptămâni
* Infliximab - original şi biosimilar
* la adulţi şi copii > 6 ani inducţia se face doar cu infliximab cu administrare intravenoasa cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 3 aplicaţii (la 0, 2 şi 6 săptămâni) - în b. Crohn şi colita ulcerativă.

NOTĂ - **Infliximab cu administrare subcutană (120 mg pen preumplut) –** se administrează doar după inducţia cu infliximab administrat intravenos 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durată de minim 2 ore, 2 aplicaţii (în săptămânile 0 și 2 ) , la distanța de 4 săptămâni (săptămâna 6) ca tratament de intretinere

* Vedolizumab
* La adulţi - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 şi 6 săptămâni- în b. Crohn şi colită ulcerativă.
* pacienţii cu boală Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiţionale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10
* În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienţii naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepţia celor cu contraindicaţii documentate la anti -TNF alfa)
* Ustekinumab
* Tratamentul de inducţie va fi suportat integral de către compania deţinătoare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru pacienţii eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament
* Tratamentul se va iniţia cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puţin 1 oră în funcţie de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducţie cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

|  |  |
| --- | --- |
| Greutatea pacientului | Doza recomandată |
| ≤ 55 kg | 260 mg - 2 flacoane |
| > 55 kg până la ≤ 85 kg | 390 mg - 3 flacoane |
| > 85 kg | 1. mg - 4 flacoane |

* Tofacitinib
* Tratamentul se va iniţia prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâniîn total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
* Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
* Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm3, numar total de neutrofile < 1000 /mm3 , valoarea Hb< 9g/dl

B. Tratamentul de menţinere a remisiunii:

* **Infliximab** (original si biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni în perfuzie intravenoasă. **Infliximab cu administrare subcutana** - 120mg subcutanat la fiecare 2 săptămâni.
* **Switch-ul la si de la infliximab subcutanat**
* In schema de mentinere ***switch-ul de la infliximab intravenos ( in schema de mentinere)*** la infliximab subcutanat trebuie sa se efectueze cu prima administrare de infliximab subcutanat la 8 saptamani de la ultima administrare a dozei de infliximab intravenos ( adica in locul dozei programate pentru administrarea iv)
* Exista date insuficiente referitoare la switch-ul de la infliximab intravenos la infliximab subcutanat la pacientii care au primit mai mult de 5 mg/kgc infliximab intravenos la 8 saptamani
* Nu sunt disponibile informatii privind switch-ul de la infliximab subcutanat la infliximab intravenos
* In cazul omiterii unei doze de infliximab subcutanat aceasta trebuie administrata imediat daca au trecut mai putin de 7 zile de la doza programata, iar in cazul omiterii dozei mai mult de 8 zile se va astepta pana la data corespunzatoare programarii din regimul initial , ulterior se continua cu administrarea regimului original.
* Dacă un pacient cu boala Crohn activa, fistulizata nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.
* Dacă un pacient cu colită ulcerativă nu prezintă răspuns terapeutic după 6 doze (adică 2 perfuzii intravenoase și 4 injecții subcutanate), continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție.
* **Adalimumab**, (original si biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni pentru pacienții adulți. Pentru copii cu greutatea < 40 kg - 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă. Pentru copii cu greutatea ≥ 40 kg- 40 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn si 80 mg la fiecare 2 săptămâni - în colita ulcerativă
* **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanata la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanata se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase,iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicala la data corespunzatoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
* La adulţii care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasa (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
* Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o descreștere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, si nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă
* Este necesară respectarea procedurii de preparare şi administrare conform RCP.
* **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducţie, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
* Pacienţii cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
* Pacienţii care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creşterea frecvenţei de administrare la fiecare 8 săptămâni.
* Ulterior pacienţii beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcţie de evaluarea clinică.
* **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi.
* Nu este recomandat tratamentul de mentinere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc pentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători la o doza de 10 mg, administrata pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
* Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut depentru accidente tromboembolice, inclusiv pacienţi ≥ 65 ani, fumători sau foşti mari fumători, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).
* Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
* La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.
* Nota bene!
* Se recomandă examinarea periodică a pielii tuturor pacienților pentru a exlude melanomul.
* Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate administrării de JAK.

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la iniţierea terapiei şi, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunţarea la terapia iniţiată.

Răspunsul terapeutic la Vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la iniţierea terapiei, la pacienţii cu colită ulcerativă şi boala Crohn şi la săptămâna 14 pentru pacienţii cu boală Crohn care au beneficiat de perfuzia adiţională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos şi la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducţie intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menţinere administrate la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la iniţierea terapiei. In cazul raspunsului clinic, se continua cu doza de intretinere de 5 mg de 2 ori pe zi,iar in cazul lipsei de raspuns, la 8 saptamani se poate continua pana la 16 săptămâni doza de10 mg de 2 ori pe zi. Dupa obtinerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioara se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la inceperea tratamentului. Dupa intreruperea tratamentului, posibilitatea reluarii acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor in conformitate cu RCP produs

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

* + - * Remisiune clinică (dispariţia simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariţia simptomelor şi a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.
      * Răspuns parţial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice faţă de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%
      * Recădere - pierderea răspunsului: reapariţia simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creşterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

* + Remisiune clinică - dispariţia simptomelor, clinico-biologică (fără simptome şi probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
  + Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistenţa eritemului, granulaţiei şi ştergerea desenului vascular
  + Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariţia simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice şi histologice.
  + Monitorizare după obţinerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

* + Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

* + Verificarea complianţei la tratament
  + Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezenţa unui abces, infecţia cu CMV sau C. difficile, etc.) şi reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
  + Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:
    - * Creşterea empirică a dozelor şi/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.
      * Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situaţiile în care pacientul nu a obţinut remisiunea clinică după perioada de inducţie sau după creşterea dozelor şi sau scăderea intervalului de administrare, precum şi pentru situaţiile de recădere sau intoleranţa inacceptabilă la tratament.

Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul şi prelungi remisiunea.

* + - * Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF şi anticorpilor antidrog specifici şi ghidarea terapiei în funcţie de rezultatul acestor determinări (opţiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creşterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut şi prezenţa anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).
      * Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar si invers sau intre biosimilare fara avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptata.
      * La pacienţii cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumb, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură şi eficientă.

**V. Prescriptori** - tratamentul se prescrie şi se monitorizează de către medicii in specialitatile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), gastroenterologie pediatrică (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina interna (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicaţia medicului specialist) aflaţi în contract cu o casă de asigurări de sănătate.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1, GUSELKUMABUM\*\*1Ω ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB\*\*1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 16 cod (L040M): ARTROPATIA PSORIAZICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1, GUSELKUMABUM\*\*1Ω ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE (ts - DMARDs): TOFACITINIB\*\*1**

**I. Definiţia afecţiunii/Factori de prognostic nefavorabil**

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalenţa cuprinsă între 0,1 şi 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectaţi de psoriazis, având o distribuţie egală între sexe. AP este recunoscută a avea potenţial eroziv şi distructiv la aproximativ 40 - 60% din pacienţi, cu o evoluţie progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcţional şi un exces de mortalitate, cu costuri medicale şi sociale semnificative.

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

* 1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);
  2. dactilită;
  3. reacţii osoase juxta-articulare - periostită (evidenţiate radiografic la nivelul mâinilor şi picioarelor);
  4. absenţa factorului reumatoid;
  5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

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

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

* sacroiliita;
* spondilita;
* entezita ahiliană.

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt evaluaţi următorii factori de prognostic nefavorabil:

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

**II. Tratamentul artropatiei psoriazice**

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

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

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

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

* antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii şi a simptomelor, şi/sau glucocorticoizii în administrare locală;
* metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepţia cazurilor când exista contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creşterea toleranţei asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată şi în afectarea cutanată.
* leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
* sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienţii non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte csDMARD, în doza de întreţinere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcţie de toleranţă);
* ciclosporina: 3 - 5 mg/kgc/zi oral;

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

**Evaluarea activităţii bolii**

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

* numărul articulaţiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulaţii;
* numărul articulaţiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulaţii;
* evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
* evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0 - 10);
* PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: NAD68+ NAT66 + PtGA (VAS în cm) + PtPain (VAS în cm) + CRP (mg/dL).

În evaluarea semnificaţiei DAPSA se ţine cont de următoarele definiţii:

* remisiune: DAPSA ≤ 4;
* activitate scăzută a bolii (LDA): 4 < DAPSA ≤ 14;
* activitate moderată a bolii (MDA): 14 < DAPSA ≤ 28;
* activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28.

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

* scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
* scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
* scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor blocante de TNFα. Pacienţii cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic tintit. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicaţia medicului reumatolog, care va ţine cont de particularităţile cazului şi de caracteristicile fiecărui preparat, aşa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) şi a protocoalelor de prescriere aprobate.

Complexitatea şi riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice tintite, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

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

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

**Criterii de includere a pacienţilor cu AP în tratamentul biologic cu: blocanţi de TNFα (adalimumabum original şi biosimilar, certolizumab, etanerceptum original şi biosimilar, golimumabum, infliximabum original şi biosimilar), blocanţi de IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum),** **blocanti de** **IL-23 (guselkumabum) sau tratament cu ts-DMARDs (tofacitinib)**

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

1. Diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;

2. Pacienţi cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat. Pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:

* 5 articulaţii dureroase şi tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulaţii dureroase şi 66 articulaţii tumefiate; prezenţa dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulaţie);
* PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.

3. Eşecul la terapia convenţională:

* pacienţi cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât şi ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
* pacienţi cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puţin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentaţie medicală);
* pacienţi cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puţin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDS nu şi-au dovedit eficacitatea în boala axială;
* pacienţi cu AP cu entezită şi/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare şi/sau injectări locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu şi-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau ts-DMARDs.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menţionat, iar prezenţa unor eventuale contraindicaţii sau reacţii adverse va fi adecvat documentată.

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

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

**Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau ts-DMARDs**

1. Tuberculoza

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică 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 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). Numai 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 (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

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 artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. 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, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi 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 AP poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

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 artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie şi protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătăţii şi Casa Naţională de Asigurări de Sănătate.

**Scheme terapeutice**

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică terapia biologică cu oricare dintre următorii: inhibitori TNFα (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar), blocanți de IL-17 (secukinumab, ixekizumab) sau terapia cu ts-DMARDs (tofacitinib) fără a se acorda preferinţă sau prioritate unui produs, în funcţie de particularităţile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

* **adalimumabum (original, biosimilar):** 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;
* **certolizumab:** 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
* **etanerceptum (original, biosimilar):** 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
* **golimumabum:** 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeaşi dată a fiecărei luni. La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se creşte doza la 100 mg o dată pe lună în aceeaşi dată a lunii.
* **infliximabum (original, biosimilar):** în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

* **secukinumabum:** doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecţie la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecţie în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 şi 4, ulterior de 300 mg/lună subcutanat, se utilizează la pacienţii cu artropatie psoriazică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecţii subcutanate de 150 mg. La pacienţii care au început tratament cu secukinumabum 150 mg şi nu au atins ţinta terapeutică (conform definiţiei de mai jos la capitolul "Continuarea tratamentului"), se poate creşte doza de secukinumabum la 300 mg/lună.
* **ixekizumabum:** doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată (două injecții de 80 mg) în săptămâna 0, urmată apoi de 80 mg (o injecție) la intervale de 4 săptămâni.
* **Guselkumabum (face obiectul unui contract cost-volum):** doza recomandata este de 100 mg prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Pentru pacienții cu risc crescut de afectare a articulațiilor constatat la examenul clinic, poate fi luată în considerare o doză de 100 mg la fiecare 4 săptămâni. Se poate administra singur sau în asociere cu metotrexat.
* **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg per os administrat de două ori pe zi sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungita) o data pe zi, oral și este indicat în asociere cu MTX în tratamentul AP active la pacienții adulți care au avut un răspuns inadecvat sau care nu au tolerat un tratament anterior cu un medicament antireumatic modificator al bolii (DMARD). Schimbul bidirecţional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat.

Conform noilor recomandări şi evidenţe nu este obligatorie asocierea agentului biologic cu un remisiv sintetic convenţional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariţiei de anticorpi anti-agent biologic.

Tratamentul biologic sau cu ts-DMARDs iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

**Evaluarea răspunsului la tratament**

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

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

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target", obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

**Continuarea tratamentului**

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau cu **ts-DMARDs** (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii (DAPSA ≤ 4) sau cel puţin a activităţii scăzute a bolii (4 < DAPSA ≤ 14). Până la obţinerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament (DAPSA85, DAPSA75) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienţi care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA (DAPSA50) faţă de evaluarea iniţială (înainte de iniţierea respectivului tratament biologic) menţinându-se în boală cu activitate moderată (14 < DAPSA ≤ 28) sau înaltă (DAPSA > 28).

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

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

**Schimbarea terapiei biologice**

La pacienţii non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice, putând alege: un alt inhibitor TNFα (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listaţi în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), un blocant IL-17 (secukinumabum, ixekizumabum), un blocant de IL-23 (guselkumabum) sau utilizarea unui ts-DMARD (tofacitinib) în dozele adecvate, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după produsul original cu aceeasi substanta activa care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la iniţierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei.

**Atitudinea la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (boală inactivă)**

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absenţa activităţii bolii la nivel articular periferic şi axial, cutanat, unghial, absenţa entezitei şi a dactilitei, prezenţa valorilor normale a VSH şi PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creşterea intervalului dintre administrări. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluţia pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvenţa iniţială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor şi riscurilor spaţierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

* adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
* etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se creşte intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăşi intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se creşte intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeaşi dată a lunii, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* ixekizumabum 80 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
* guselkumabum: in cazul utilizarii ca schema de intretinere 100 mg la fiecare 8 saptamani se crește intervalul la 10 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 12 saptamani, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. In cazul utilizarii ca schema de intretinere 100 mg la fiecare 4 saptamani: se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 8 saptamani, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic
* tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau ts-DMARDs sau contraindicaţii pentru acestea**

* 1. pacienţi cu infecţii severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecţii oportuniste sau orice alte infecţii considerate semnificative în opinia medicului curant
  2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienţii cu 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;
  3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;
  4. 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; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
  5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;
  6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
  7. afecţiuni maligne prezente sau afecţiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
  8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
  9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;
  10. pierderea calităţii de asigurat;
  11. în cazul non-aderenţei la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
  12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
  13. insuficienţa cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.
  14. pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

**Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):**

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecții grave, trombembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF-α. Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevane în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;

- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;

- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt reviziute pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea perioadică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

**III. Prescriptori**

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, 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, republicata, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

* informaţii demografice şi generale despre pacient;
* diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
* istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau non-articulare;
* antecedente semnificative şi comorbidităţi;
* starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcţionale);
* nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
* rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
* rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
* alte teste de laborator relevante;
* evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
* justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
* preparatul biologic sau ts-DMARDs recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
* nivelul indicilor compoziţi: DAPSA şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
* apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau ts-DMARDs 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 sau ts-DMARDs.

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau ts-DMARDs. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului, precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 17 cod (L041M): SPONDILOARTRITA AXIALĂ, INCLUSIV SPONDILITA ANCHILOZANTĂ - AGENŢI BIOLOGICI: ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM\*\*1, ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM\*\*1, IXEKIZUMABUM\*\*1Ω**

**I.** **Definiția afecțiunii**

Spondiloartritele (SpA) sunt un grup de boli inflamatoare cronice care afecteaza scheletul axial (articulațiile sacro-iliace si coloana vertebrala), uneori si articulațiile periferice (oligoartrita asimetrica interesand predominant articulațiile membrelor inferioare), asociate frecvent cu entesita, dactilita, manifestari extraarticulare (uveita acuta anterioara, psoriazis, boala inflamatoare intestinală), precum si un factor genetic predispozant: antigenul HLA-B27.

Clasificarea actuală a SpA in **forma axiala** (SpAax) si **forma periferica** (SpAp) se bazeaza pe manifestările clinice predominante: axiale sau periferice

SpAax este o boala inflamatoare cronică afectând predominant scheletul axial (articulații sacro-iliace si coloană), avand 2 subtipuri principale:

* spondiloartrita axiala nonradiografica (SpAax nr), fără sacroiliită radiografica, si
* spondilita anchilozantă (SA) cu sacroiliită evidentiata radiologic.

**II.** **Tratamentul spondiloartritei axiale (SA si SpA ax nr)**

Tratamentul trebuie ghidat în funcție de:

1. manifestări clinice actuale ale bolii
2. simptomatologia pacientului și factori de prognostic:

* activitatea bolii/inflamație;
* durere;
* nivel de funcționalitate/dizabilitate;
* afectarea articulațiilor coxofemurale, anchiloze la nivelul coloanei.

1. factori individuali (sex, vârstă, comorbidități, medicație concomitentă, particularitațile individuale ale pacientului).

Cele mai utilizate terapii sunt:

* antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) - au fost primele și pentru mult timp singurele medicamente folosite; evaluarea eficacității AINS necesită administrarea unor doze maxime, pe o perioadă de minimum 6 săptămâni, cu conditia unei tolerante satisfacatoare.
* Sulfasalazina - este indicata doar în tratamentul afectărilor periferice din SpA. Doza eficientă de sulfasalazină este de 2 - 3 g/zi oral, tratamentul fiind inițiat cu 500 mg/zi și crescut progresiv până la doza eficientă, cu conditia unei tolerante bune. Se consideră nonresponder la sulfasalazină lipsa de ameliorare semnificativa după 4 luni de tratament.
* terapia biologică a modificat prognosticul pacienților cu SpAax, determinând nu doar ameliorări semnificative ale activității bolii, ci și oprirea evoluției bolii, permițând reintegrarea socială a pacienților tineri condamnați la invaliditate, cu scăderea costurilor totale și în special a celor indirecte datorate handicapului fizic și echilibrarea balanței cost/beneficiu.

**Criterii de includere** a pacienților cu SpAax (SA, SpAax nr) în tratamentul biologic cu blocanți de TNFα (adalimumabum original și biosimilar, certolizumabum, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocanți de IL17 (secukinumab, ixekizumab):

1. Diagnosticul cert de SpAax se stabileste de către medicul reumatolog, si se bazează demonstrarea sacroiliitei pe imagistica (IRM: cu semne de inflamatie activa sau radiografie) la care se asociaza, conform criteriilor de clasificare ale SpAax, cel putin unul dintre elementele caracteristice ale SpAax:

* artrita
* entesita (calcâi)
* uveita
* dactilita
* psoriasis
* boala Crohn/colita ulcerativă
* răspuns bun la AINS
* antecedente de SpAax
* HLA-B27
* nivele crescute de proteina C reactiva (PCR)

In cazul in care pacientul prezinta pe radiografie modificari de sacroiliita, care sa indeplineasca criteriile de clasificare New York modificate (1984), cazul se incadreaza ca SA, conform celor de mai jos:

* durere lombară joasă si redoare, cu durata de peste 3 luni, care se ameliorează la mobilizare și nu dispare în repaus;
* limitarea mișcării coloanei lombare în plan sagital și frontal;
* limitarea expansiunii cutiei toracice;
* criteriul imagistic: sacroiliita unilaterală grad 3-4 sau sacroiliita bilaterală grad 2-4 radiografic.

Diagnosticul cert de SA presupune prezența criteriului imagistic asociat cel puțin unui criteriu clinic.

2. Boala activă și severă:

* BASDAI > 6 la 2 evaluări succesive separate de cel puțin 4 săptămâni și ASDAS ≥ 2,5 (boală cu activitate înaltă sau foarte înaltă)
* VSH > 28 mm/h și/sau proteina C reactivă (PCR) de peste 3 ori limita superioară a normalului (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative).

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) este format din 6 întrebări privind principalele 5 simptome din spondilită anchilozantă: oboseală, durerea coloanei cervicale, toracale sau lombare, durerea/tumefacția articulațiilor periferice, durerea la atingere ori presiune la nivelul entezelor, redoare matinală (severitate, durată). Aprecierea se face folosind scala analogă vizuală (VAS) - o scală de 0-10, în care se notează cu 0 = absența durerii, oboselii și 10 - durere sau oboseală foarte severă. Se face scorul total adunând întrebările 1-4 cu media întrebărilor 5 și 6, iar rezultatul se împarte la 5. (vezi anexa BASDAI).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) este format din 5 variabile: durerea lombară cuantificată în întrebarea nr. 2 din BASDAI, durata redorii matinale cuantificată prin întrebarea nr. 6 din BASDAI, VAS (0-10) care cuantifică activitatea bolii de către pacient în ultima săptămână, durerile și tumefacțiile articulare resimțite de pacient cuantificate prin a treia întrebare din BASDAI, VSH (la 1 h) sau PCR cantitativ (mg/L).

În funcție de valorile scorului ASDAS activitatea bolii se împarte pe următoarele paliere:

* ASDAS ≥ 3,5 (boală cu activitate foarte înaltă);
* ASDAS ≥ 2,1 și < 3,5 (boală cu activitate înaltă);
* ASDAS > 1,3 și < 2,1 (boală cu activitate medie);
* ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

3. Eșecul terapiilor tradiționale

1. cel puțin 2 AINS administrate continuu, cel puțin 6 săptămâni fiecare, la doze maxim recomandate sau tolerate. Pacienții cu SpAax si SA numai cu afectare axiala, nu au nevoie de DMARD (sulfasalazinum) înainte de terapia biologică;
2. sulfasalazina în formele periferice, cel puțin 4 luni de tratament la doze maxim tolerate (2 - 3 g/zi);
3. răspuns ineficient la cel puțin o administrare de glucocorticoid injectabil local în artritele periferice și/sau entesitele active, dacă este indicată.

4. Prezența afectărilor articulațiilor coxofemurale și a manifestărilor extra-articulare reprezintă factori adiționali ce permit administrarea terapiei anti-TNFα la un scor mai mic de activitate al bolii cu un BASDAI > 4 sau la un scor al ASDAS între 2,1 și 2,5.

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

1. *Tuberculoza*

Înaintea inițierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu SpAax 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).

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

2. *Hepatitele virale*

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

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

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

**Scheme terapeutice**

La pacienții la care sunt îndeplinite criteriile privind inițierea terapiei biologice medicul curant va alege, în funcție de particularitățile cazului și caracteristicile produselor disponibile, preparatul biologic pe care îl consideră adecvat. De regulă, nu se recomandă combinarea preparatului biologic cu un remisiv sintetic (sulfasalazină).

**Blocanții TNFα** utilizați în SpAax:

* 1. adalimumabum original și biosimilar: 40 mg o dată la două săptămâni, subcutanat; se indică in tratamentul in SpAax (SA si SpA ax nr).
  2. certolizumab pegol: doza de încărcare este de 400 mg (administrată a câte 2 injecții subcutanate a câte 200 mg fiecare) în săptămânile 0, 2 și 4; doza de întreținere recomandată este de 200 mg o dată la 2 săptămâni sau 400 mg o dată la 4 săptămâni, subcutanat; se indică in tratamentul in SpAax (SA si SpA ax nr).
  3. etanerceptum (original și biosimilar): 25 mg de două ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat; se indică in tratamentul in SpAax (SA si SpA ax nr)
  4. golimumab: 50 mg lunar în aceeași dată a lunii subcutanat. La pacienții cu greutatea > 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze de golimumab 50 mg lunar poate fi folosită doza de 100 mg injectabil subcutanat o dată pe lună în aceeași dată a lunii; se indică in tratamentul in SpAax (SA si SpA ax nr).
  5. infliximabum (original și biosimilar): se utilizează în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni; se indică numai în tratamentul SA. Tratamentul cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la ultima administrare a două perfuzări intravenoase de infliximab la 5 mg/kg, administrate la interval de 2 săptămâni. Doza recomandată pentru infliximab forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată de este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

**Blocanți de IL17** utilizați în SA:

1. secukinumab: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat timp de 4 săptămâni (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2 și 3), ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună începând cu săptămâna 4). La pacienții care au început tratamentul cu secukinumabum 150 mg si au avut un răspuns clinic inadecvat (conform definiției de mai jos la capitolul „Continuarea tratamentului”), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună. Fiecare doză de 300 mg poate fi administrată sub forma unei injecții subcutanate de 300mg sau a două injecții subcutanate de 150 mg; se indică in tratamentul in SpAax (SA si SpA ax nr).
2. ixekizumab: doza recomandată este de 160 mg (două injecții a câte 80 mg) administrată prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg la intervale de 4 săptămâni. Se indică in tratamentul in SpAax (SA si SpA ax nr).

**Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Ixekizumab nu se recomandă pacienților cu boală inflamatorie intestinală. Dacă un pacient prezintă semne și simptome de boală inflamatorie intestinală sau are o exacerbare a unei boli inflamatorii intestinale preexistente, administrarea ixekizumab trebuie întreruptă și trebuie inițiat tratamentul adecvat.

Ixekizumab nu trebuie să fie utilizat cu vaccinuri vii.

**Evaluarea răspunsului la tratamentului biologic**

Evaluarea răspunsului la tratament se face la 24 de săptămâni de tratament în vederea încadrării cazului ca responder sau nonresponder, ținând cont de următoarele elemente:

1. Dinamica ASDAS definită ca diferență între ASDAS-ul anterior și cel actual (delta ASDAS):

* delta ASDAS ≥ 1,1- ameliorare clinică importantă,
* delta ASDAS ≥ 2 - ameliorare clinică majoră;
* delta ASDAS < 1,1 - ameliorare clinică absentă

1. Dinamica BASDAI care se definește ca modificare procentuală (%) sau scăderea acestuia în valoare absolută, față de evaluarea anterioară.

**Continuarea tratamentului**

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), tratamentul se continuă dacă pacientul este responder, după cum urmează:

* + 1. se înregistrează ameliorare de peste 50% a BASDAI;
    2. se înregistrează o scădere a valorilor VSH și/sau CRP cu peste 50%;
    3. delta ASDAS ≥ 1,1.

Acest profil se raportează față de inițiere și/sau față de evaluarea anterioară.

În caz de discordanțe între valorile ASDAS și delta ASDAS cu cele ale BASDAI, vor prima la evaluarea răspunsului ASDAS și delta ASDAS.

Boala cu activitate medie (1,3 < ASDAS < 2,1) este acceptată doar în primul an de tratament, țintă fiind ASDAS ≤ 1,3 (boală inactivă).

Situații speciale la pacienții responderi:

* + 1. pacienții cu boală veche (cel puțin 5 ani de la diagnostic) pot continua tratamentul dacă ASDAS este între 1,3 și 2,1.
    2. pacienții care sub tratament înregistrează o creștere a activității bolii, cu depășirea pragului ASDAS de 2,1, dar nu mai mult de 2,5, pot continua tratamentul încă 24 de săptămâni cu reevaluare ulterioară și reîncadrare în responder sau nonresponder.

Pacientul nonresponder se definește ca: ASDAS ≥ 3,5 (boala cu activitate foarte înaltă) și/sau delta ASDAS < 1,1; BASDAI < 50% ameliorare (sau BASDAI > 4); VSH și/sau CRP > 50% față de momentul inițierii tratamentului.

Medicul curant este cel care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul administrat. Apariția unei reacții adverse poate impune schimbarea terapiei biologice.

Lipsa de ameliorare a criteriilor enunțate după schimbări succesive ale agenților biologici duce la oprirea tratamentului biologic.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând ASDAS și BASDAI ca indicatori de evoluție a afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii.

**Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă** (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă) ASDAS ≤ 1,3 și valori normale VSH și PCR la 2 evaluări succesive (la interval de minimum 6 luni între evaluări) tratamentul biologic administrat să fie redus treptat. Această reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

* adalimumabum original și biosimilar 40 mg injectabil subcutanat se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
* certolizumab pegol: se crește intervalul dintre administrări la 6 săptămâni pentru 6 luni cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg sc la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg subcutanat la 2 săptămâni se crește intervalul la 3 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 4 săptămâni;
* etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile timp de 6 luni, apoi 25 mg/săptămână, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
* golimumabum 50 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic;
* infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* secukinumabum150 mg/lună subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic; pentru secukinumabum 300 mg/lună subcutanat se poate reduce doza la 150 mg/lună subcutanat, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
* ixekizumab 80 mg: injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

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

* 1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;
  2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere/continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
  3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), secukinumab, ixekizumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
  4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
  5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
  6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
  7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiune maligne în antecedente fără avizul oncologic;
  8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice;
  9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
  10. pierderea calității de asigurat;
  11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.
  12. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;
  13. insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului;
  14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului.

**III. Prescriptori**

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

* informații demografice și generale despre pacient;
* diagnosticul cert de SA;
* istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
* antecedente semnificative și comorbidități;
* starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, deficite funcționale);
* BASDAI, ASDAS;
* nivelul reactanților de fază acută (VSH, PCR cantitativ);
* rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
* rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
* alte teste de laborator relevante;
* evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/IRM);
* justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
* preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
* apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Chestionarul BASDAI pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient este completat direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, CERTOLIZUMABUM\*\*1, RITUXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1 ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIB\*\*1, TOFACITINIB\*\*1, UPADACITINIB\*\*1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENŢI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM\*\*1, CERTOLIZUMABUM\*\*1, RITUXIMABUM\*\*1 (ORIGINAL ŞI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM\*\*1, ABATACEPTUM\*\*1 ŞI REMISIVE SINTETICE ŢINTITE: BARICITINIB\*\*1, TOFACITINIB\*\*1, UPADACITINIB\*\*1**

**I. Definiţia afecţiunii/Diagnostic/Factori prognostici**

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populaţia generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluţie severă şi progresiv agravantă, generând durere şi inflamaţie articulară, distrucţii osteocartilaginoase definitive şi handicap funcţional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienţi îşi încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluţie. Apariţia unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viaţă cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potenţială şi riscul de complicaţii, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce şi în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrită reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme faţă de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populaţia-ţintă de pacienţi la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienţi cu cel puţin o articulaţie tumefiată şi la care prezenţa sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potenţialului evolutiv al bolii sunt consideraţi factori de prognostic nefavorabil următorii:

* vârsta sub 45 ani la debut;
* un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
* valori mari ale reactanţilor de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
* numărul mare de articulaţii tumefiate (> 5 articulaţii tumefiate);
* eroziuni evidenţiate imagistic;
* status funcţional alterat (HAQ peste 1,5);
* prezenţa manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

**II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere şi excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică şi cu remisive sintetice ţintite**

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii.

Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

* remisive sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenţionale (csDMARDs) şi sintetice ţintite (tsDMARDs);
* remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisive sintetice convenţionale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii şi trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

|  |  |
| --- | --- |
| Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010 | |
| A. Afectarea articulară1) | Puncte |
| 1 articulaţie mare2) | 0 |
| 2 - 10 articulaţii mari | 1 |
| 1 - 3 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari)3) | 2 |
| 4 - 10 articulaţii mici (cu sau fără afectare a articulaţiilor mari) | 3 |
| > 10 articulaţii (cu cel puţin o articulaţie mică)4) | 5 |
| B. Serologie (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)5) |  |
| FR şi anticorpi anti-CCP negativi | 0 |
| FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic | 2 |
| FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare | 3 |
| C. Reactanţi de fază acută (cel puţin un test necesar pentru diagnostic)6) |  |
| PCR şi VSH normale | 0 |
| PCR sau VSH crescute | 1 |
| D. Durata simptomelor7) |  |
| < 6 săptămâni | 0 |
| > 6 săptămâni | 1 |
| Note: | |
| 1. afectarea articulară se referă la orice articulaţie dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidenţierea imagistică a sinovitei. Primele articulaţii carpo-metacarpiene, primele articulaţii metatarsofalangiene şi articulaţiile interfalangiene distale nu se evaluează. | |
| 1. articulaţii mari sunt: umerii, coatele, şoldurile, genunchii, articulaţiile tibio-tarsiene. | |
| 1. articulaţii mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubitocarpiene. | |
| 1. se referă la orice combinaţie de articulaţii mari cu cel puţin o articulaţie mică, inclusiv articulaţii nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.). | |
| 1. valori negative se referă la valori în unităţi internaţionale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic. | |
| 1. valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local. | |
| 1. durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacţie, sensibilitate) la articulaţiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament. | |
| Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubitocarpiene, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor. | |

Obiectivul terapeutic urmărit este obţinerea:

* remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu iniţierea precoce a tratamentului);
* activităţii joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obţine remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenţionale sunt reprezentate de:

* metotrexat - conform EULAR reprezintă medicaţia remisivă sintetică convenţională de primă alegere, cu excepţia cazurilor când există contraindicaţii majore, în doza de întreţinere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcţie de toleranţă), de regulă oral. Pentru creşterea toleranţei, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creşterea biodisponibilităţii şi reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă şi antiemetice: ondansetron sau granisetron);
* leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
* sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienţii nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice, doza de întreţinere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcţie de toleranţă);
* hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenţionale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacităţii relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opţiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicaţia de terapie biologică şi sintetică ţintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;
* următoarele 2 preparate remisive sintetice convenţionale au în prezent, conform EULAR, indicaţie foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacţii adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situaţii excepţionale:
* ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
* azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcţie de particularităţile cazului tratat şi de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament şi indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici (≤ 7,5 mg/zi) trebuie avuţi în vedere ca parte a strategiei terapeutice iniţiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenţionale), însă tratamentul trebuie redus şi oprit cât mai rapid posibil.

**Evaluarea activităţii bolii**

Evaluarea activităţii bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice şi evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activităţii bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

* NAD: numărul articulaţiilor dureroase;
* NAT: numărul articulaţiilor tumefiate;
* VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activităţii bolii, de către pacient;
* VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificaţiei DAS28 se ţine cont de următoarele definiţii:

* DAS28 ≤ 2,6 = remisiune:
* DAS28 > 2,6 şi ≤ 3,2 = activitate scăzută a bolii (LDA);
* DAS28 > 3,2 şi < 5,1 = activitate moderată a bolii (MDA);
* DAS28 ≥ 5,1 = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28 | | | |
|  | | | |
|  | scăderea DAS28 | | |
| nivel DAS atins | > 1,2 | 0,6 - 1,2 | < 0,6 |
| DAS28 < 3,2 | răspuns bun | răspuns moderat | fără răspuns |
| 3,2 ≤ DAS28 ≤ 5,1 | răspuns moderat | răspuns moderat | fără răspuns |
| DAS28 > 5,1 | răspuns moderat | fără răspuns | fără răspuns |

Evoluţia bolii va fi strâns monitorizată, clinic şi biologic (lunar sau cel puţin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta şi modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluţie al afecţiunii, ţinta terapeutică fiind obţinerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluţia bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziţi fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obţine nicio îmbunătăţire în interval de cel mult 3 luni de la iniţierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la tratamentul remisiv sintetic convenţional, situaţie în care se poate indica utilizarea terapiilor biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs).

Pacienţii cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convenţional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs).

În vederea iniţierii unei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

* numărul de articulaţii dureroase (NAD);
* numărul de articulaţii tumefiate (NAT);
* redoarea matinală (în minute);
* scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
* VSH (la 1 oră);
* proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicaţia informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienţilor cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenţii biologici infliximabum (original şi biosimilar), etanerceptum (original şi biosimilar), adalimumabum (original şi biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original şi biosimilar), tocilizumabum, abataceptum şi cu remisive sintetice ţintite (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);

2. a) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii (DAS > 5,1), în pofida tratamentului administrat;

2. b) Pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS28 > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. I). Pentru oricare categorie 2.a) şi 2.b), pacienţii trebuie să prezinte cel puţin:

* 5 sau mai multe articulaţii cu sinovită activă (articulaţii dureroase şi tumefiate);
* şi 2 din următoarele 3 criterii:
* redoare matinală peste 60 de minute;
* VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
* proteina C reactivă > de 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicaţiei on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanţi de fază acută, va ţine însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze acelaşi parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convenţională, corect administrată (atât ca doze, cât şi ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puţin 2 terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienţi cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezenţa a cel puţin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenţionale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepţia cazurilor cu contraindicaţie majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absenţa contraindicaţiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs). Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parţial la terapia remisivă sintetică convenţională se face prin persistenţa criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată şi tolerată din preparatul remisiv convenţional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru excluderea contraindicaţiilor de terapie biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni).

**Screeningul necesar înainte de orice iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs)**

**1. Tuberculoza**

Înaintea iniţierii terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă 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 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). Numai 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 un an (la reevaluare se va folosi acelaşi test care a fost folosit iniţial).

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 în extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

**2. 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 sau sintetic ţintit (tsDMARDs) 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 sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de iniţiere a terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) 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 sau sintetică ţintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi iniţiată, precum şi schema de monitorizare a siguranţei hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecţiile cronice cu virusuri hepatitice B şi C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecţiei cu virusuri hepatitice la pacienţii cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările în 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.

**Scheme terapeutice în tratamentul cu agenţi biologici şi terapii sintetice ţintite (tsDMARDs)**

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluţie terapeutică biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferinţă sau prioritate unei clase):

* inhibitori TNF (listaţi în ordine alfabetică: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
* abatacept;
* tocilizumab;
* în anumite circumstanţe (detaliate ulterior), rituximab (original şi biosimilar);
* sau un preparat sintetic ţintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib)

Tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) iniţiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) şi nu dezvoltă reacţii adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament.

De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) şi sintetică ţintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convenţional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menţinut şi după iniţierea biologicului sau remisivului sintetic ţintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convenţional, se recomandă utilizarea preferenţială de tocilizumab sau de sintetic ţintit (tsDMARDs). De menţionat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situaţii speciale ce trebuie documentate: adalimumab original şi biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).

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

* numărul de articulaţii dureroase (NAD);
* numărul de articulaţii tumefiate (NAT);
* scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient;
* VSH (la 1 oră);
* proteina C reactivă (cantitativ), a cărui determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
* indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS şi nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice şi de laborator) privind activitatea bolii, precum şi cele pentru identificarea unor potenţiale reacţii adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăşi de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR şi principiile strategiei terapeutice "treat to target (T2T)" obiectivul terapeutic este reprezentat de obţinerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obţinerea unei activităţi joase a bolii.

**Continuarea tratamentului**

În cazul pacienţilor în curs de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii iniţiate în străinătate sau alte situaţii justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat şi poate continua tratamentul cu condiţia atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi respectiv 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie şi poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs): la pacienţii având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacţie adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opţiuni (alegerea făcându-se în funcţie de particularităţile cazului, de evoluţia şi de severitatea bolii):

* un alt inhibitor TNFα biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu menţiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacţie adversă (inversul afirmaţiei fiind şi el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNFα după eşecul primului; în cazul eşecului celui de-al doilea blocant TNFα din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acţiune;
* abatacept;
* rituximab (original şi biosimilar);
* tocilizumab;
* terapie sintetică ţintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariţia unei reacţii adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Acelaşi protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacţie adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul pacienţilor care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creştere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiţia trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenţei de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

**A. Clasa blocanţilor de TNFα:** adalimumab (original şi biosimilar), certolizumab, etanercept (original şi biosimilar), golimumab, infliximab (original şi biosimilar)

**1. Adalimumab (original şi biosimilar):** se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat.

Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

**2. Certolizumab:** se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obţinut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menţinere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

**3. Etanercept (original şi biosimilar):** se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doza maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

**4. Golimumab:** se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeaşi dată a lunii.

La pacienţii cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeaşi dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

**5. Infliximab (original şi biosimilar):** în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 şi apoi la 2 şi 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. În caz de răspuns insuficient se poate creşte treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

Tratamentul cu infliximabum în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată trebuie inițiat cu dozele de infliximab de încărcare, care pot fi administrate intravenos sau subcutanat. Când dozele de încărcare sunt administrate subcutanat, Infliximabum 120 mg trebuie administrat sub formă de injecție subcutanată, urmat de injecții subcutanate suplimentare la 1, 2, 3 și 4 săptămâni de la prima injecție, apoi la interval de 2 săptămâni. Dacă pentru inițierea tratamentului dozele de infliximab de încărcare se administrează intravenos, trebuie administrate intravenos 2 perfuzii cu infliximab 3 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Primul tratament cu infliximab administrat subcutanat trebuie inițiat ca tratament de întreținere la 4 săptămâni de la a doua administrare intravenoasă. Doza recomandată de întreținere pentru infliximab în forma farmaceutică pentru utilizare subcutanată este de 120 mg, la interval de 2 săptămâni.

În cazul în care tratamentul de întreţinere este întrerupt şi este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducţie a infliximabului intravenos. În această situație, infliximabul trebuie reinițiat ca doză unică de infliximab intravenos urmată de recomandările privind doza de întreținere pentru infliximab subcutanat descrise mai sus, la 4 săptămâni după ultima administrare de infliximab intravenos.

Când se trece de la terapia de întreținere cu infliximab formulă intravenoasă la forma farmaceutică subcutanată a infliximab, forma farmaceutică subcutanată poate fi administrată la 8 săptămâni după ultima administrare a perfuziilor intravenoase de infliximab.

Nu sunt disponibile informații privind trecerea pacienților de la forma farmaceutică subcutanată la forma farmaceutică intravenoasă a infliximabum.

Dacă pacienții omit administrarea unei injecții cu formularea subcutanată a infliximab, trebuie să fie instruiți să-și administreze imediat doza omisă în cazul în care acest lucru se întâmplă în termen de 7 zile de la doza omisă, apoi să rămână la schema lor inițială. Dacă doza este întârziată cu 8 zile sau mai mult, pacienții trebuie să fie instruiți să sară peste doza omisă, să aștepte până la următoarea doză programată și apoi să rămână la schema lor inițială.

**B. Clasa blocanţilor co-stimulării limfocitelor T - abatacept:** se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecţie subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional.

**C. Blocanţi ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab:** se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăşi doza totală de 800 mg/PEV).

Pentru situaţiile de reacţii adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg.

Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluţie perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât şi cele de 80 mg/flacon. În funcţie de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

* 50 kg - 1 flacon de 400 mg
* 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
* 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
* 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
* 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
* 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
* 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
* 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
* 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg
* 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conţinutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienţii care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-şi administreze subcutanat prima doză care înlocuieşte următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se foloseşte asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convenţional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranţei la remisivele sintetice convenţionale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

**D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original şi biosimilar)**

Tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezenţa cumulativă a două criterii:

* pacienţi cu PR activă (DAS28 > 3,2) şi
* având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranţă la unul sau mai mulţi agenţi biologici (incluzând cel puţin un blocant de TNFα), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrise.

În situaţii particulare menţionate mai jos, rituximab (original şi biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eşecul terapiilor remisive sintetice convenţionale (situaţie în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluţie terapeutică biologică):

* istoric de limfom;
* tuberculoză latentă, cu contraindicaţie specifică pentru chimioprofilaxie;
* antecedente recente de neoplazie;
* istoric de afecţiuni demielinizante.

**Rituximab (original şi biosimilar)**: se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puţin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original şi biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcţie de particularităţile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original şi biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicaţia cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) şi 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original şi biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original şi biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original şi biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obţinerea remisiunii sau cel puţin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 şi, respectiv, 3,2). Până la atingerea ţintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 faţă de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puţin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, şi numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiţii de activitate a bolii:

* există o boală activă reziduală (DAS 28 ≥ 3,2); sau
* se produce o reactivare a bolii cu creşterea DAS 28 cu ≥ 1,2, cu condiţia trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

**E. Terapia cu remisive sintetice ţintite (tsDMARDs):**

* **baricitinib:** doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este adecvată pentru pacienţii cu vârste de ≥ 75 ani şi poate fi adecvată şi pentru pacienţii cu un istoric de infecţii cronice sau recurente, la pacienţii cu clearence al creatininei între 30 şi 60 ml/min şi la pacienţii care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3), cum ar fi probenecidul.
* **tofacitinib:** doza recomandată este de 5 mg (comprimate filmate) de 2 ori pe zi oral sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungita) o data pe zi, oral. Schimbul bidirecţional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienţii cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienţii trebuie monitorizaţi pe parcursul tratamentului pentru semne şi simptome de embolism pulmonar.
* **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecţie gravă până la obţinerea controlului asupra infecţiei. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienţii cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauţie la pacienţii care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol şi claritromicina).

**Atitudinea la pacienţii cu poliartrită reumatoidă aflaţi în remisiune persistentă**

Ţinta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilităţii de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiţie a remisiunii stringente care a fost validată de ACR şi EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiţia bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condiţiile de mai jos:

* numărul articulaţiilor dureroase ≤ 1;
* numărul articulaţiilor tumefiate ≤ 1;
* proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
* aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiţia bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) ≤ 3,3, definit conform formulei SDAI = NAD28 + NAT28 + evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + proteina C reactivă (mg/dL).

În conformitate cu recomandările EULAR şi ţinând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienţii aflaţi în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs), în condiţiile menţinerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenţionale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică ţintită (tsDMARDs) se face treptat, 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 sau sintetic ţintit (tsDMARDs) cu pacientul şi semnarea unui consimţământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

* abatacept: 125 mg - se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* adalimumab (original şi biosimilar): 40 mg - se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* certolizumab: se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obţinută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se creşte intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
* etanercept (original şi biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se creşte intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* golimumab: 50 mg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se creşte intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăşi 16 săptămâni între administrări. Infliximab administrat subcutanat: se creşte intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* rituximab (original şi biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activităţii bolii (creşterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existenţa unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
* tocilizumab: 8 mg/kg - se creşte intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* baricitinib: 4 mg/zi sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.
* upadacitinib: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o data la 2 zile, cu condiţia păstrării răspunsului terapeutic.

**Criterii de excludere a pacienţilor din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) sau contraindicaţii pentru acestea:**

1. Criterii valabile pentru toate medicamentele biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs):

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

1.2. tratamentul biologic şi sintetic ţintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienţii cu 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 şi continuare a terapiei impune avizul medicului infecţionist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original şi biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original şi biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, upadacitinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienţii produsului folosit;

1.4. 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; pentru pacienţii care doresc să procreeze, medicul curant va ţine cont de informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

1.5. pacienţi cu stări de imunodeficienţă severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

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

1.8. orice contraindicaţii recunoscute ale terapiilor biologice şi sintetice ţintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimţământului pacientului faţă de tratament;

1.10. pierderea calităţii de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenţei majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acesteia şi oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. Criterii particulare:

2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

2.2. pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) şi rituximab (original şi biosimilar): pacienţi cu insuficienţă cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.3. pentru agenţii anti-TNFα (cu excepţia etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienţi cu lupus sau sindroame lupus-like;

2.4. pentru baricitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 0,5 x 109 celule/L, număr absolut de neutrofile < 1 x 109 celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienţi cu clearance al creatininei < 30 ml/minut şi pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

2.5. pentru tofacitinib: pacienţi cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mm3, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm3, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficienţă hepatică severă (clasa Child Pugh C).

2.6. pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie iniţiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienţilor cu valori ale numarului absolut de neutrofile < 1 x 109 celule/L, numarului absolut de limfocite < 0,5 x 109 celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C).

3. Precauții și atenționări pentru pacienții tratați cu inhibitori de JAK (JAKi):

A fost observată o incidență crescută de afecțiuni maligne, evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE), infecții grave, trombembolism venos (TEV) și mortalitate, la pacienții cu poliartrită reumatoidă (PR) cu anumiți factori de risc, care au fost tratați cu JAKi, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF-α. Aceste riscuri sunt considerate efecte de clasă și sunt relevane în cadrul tuturor indicațiilor aprobate ale JAKi, în afecțiunile inflamatoare și dermatologice. JAKi trebuie administrați numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate, la pacienții:

- cu vârstă de 65 de ani și peste;

- fumători actuali sau care au fumat o perioadă îndelungată în trecut;

- cu alți factori de risc cardiovascular sau cu factori de risc pentru apariția afecțiunilor maligne.

JAKi trebuie administrați cu precauție la pacienții cu factori de risc pentru TEV, alții decât cei enumerați mai sus. Recomandările privind dozele sunt reviziute pentru anumite grupe de pacienți cu factori de risc. Se recomandă examinarea perioadică a pielii pentru toți pacienții. Medicii prescriptori trebuie să discute cu pacienții despre riscurile asociate cu administrarea JAKi.

**III. Prescriptori**

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaţionale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asiguraţii, 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, cu modificările şi completările ulterioare, va completa o foaie de observaţie/fişă medicală care va conţine evaluările clinice şi de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicaţia informatică Registrul Român de Boli Reumatice. Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la iniţierea terapiei, cât şi pe parcursul evoluţiei bolii sub tratament:

* informaţii demografice şi generale despre pacient;
* diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
* istoricul bolii (debut, evoluţie, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data iniţierii şi data opririi tratamentului, evoluţie sub tratament), prezenţa manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
* antecedente semnificative şi comorbidităţi;
* starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcţionale)
* nivelul reactanţilor de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
* rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
* rezultatele testelor pentru hepatitele virale B şi C, avizul medicului gastroenterolog sau infecţionist în cazul unui rezultat pozitiv;
* alte teste de laborator relevante,
* evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opţional, acolo unde este aplicabil;
* justificarea recomandării tratamentului cu agenţi biologici sau sintetici ţintiţi (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
* preparatul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internaţională şi denumirea comercială, precizând doza şi schema terapeutică;
* nivelul indicilor compoziţi: DAS28 şi după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
* apariţia şi evoluţia în caz de reacţii adverse post-terapeutice, complicaţii, comorbidităţi.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activităţii bolii de către pacient este completată direct de pacient pe fişă, acesta semnând şi datând personal.

Pentru iniţierea terapiei biologice sau sintetice ţintite (tsDMARDs) 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 sau sintetic ţintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii, justificând indicaţia de tratament biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât şi limitele şi riscurile potenţiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate şi scheme terapeutice), precum şi monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declaraţie de consimţământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internaţională şi numele comercial al preparatului recomandat şi va fi semnată şi datată personal de către pacient. Consimţământul este obligatoriu la iniţierea tratamentului biologic sau sintetic ţintit (tsDMARDs) precum şi pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internaţională sau preparat comercial, doza sau frecvenţa de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligaţia de a păstra originalul consimţământului informat.”

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 26 cod (A10BK01-03): INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRACŢIE DE EJECŢIE REDUSĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 29 cod (A10BK01-03): INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ CRONICĂ CU FRACŢIE DE EJECŢIE REDUSĂ**

**I. Indicația terapeutică:**

Tratamentul pacienților adulti, simptomatici, cu insuficiență cardiacă cronică cu fracție de ejecție redusă.

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

**1. Criterii de includere (cumulativ):**

* + pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasele II-IV NYHA), după stabilizarea hemodinamică;
  + pacienți cu fracție de ejecție redusă (fracția de ejecție a ventriculului stâng ≤ 40%, documentată prin ecocardiografie sau RMN cardiac).

Se poate recomanda dapagliflozinum / empagliflozinum DOAR în asociere cu una sau mai multe din următoarele clase terapeutice: un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei (ARB) sau un inhibitor al receptorilor angiotensinei combinat cu un inhibitor al neprilizinei (ARNI), un beta-blocant, un antagonist al receptorilor mineralocorticoizi (MRA).

**2. Criterii de excludere:**

* pacienții cu RFG < 25 ml/minut (pentru **dapagliflozinum)**
* pacienții cu RFG < 20 ml/minut (pentru **empagliflozinum)**
* Diabet zaharat tip I
* vârsta sub 18 ani
* afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză
* TEMPORAR, la pacienții care dezvoltă depleție volemică se recomandă întreruperea tratamentului cu dapagliflozinum / empagliflozinum.

**III. Doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze:**

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

**IV. Contraindicații importante:**

Dapagliflozinum / empagliflozinum este contraindicat:

* La pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
* Sarcină sau alăptare;
* În caz de intervenție chirurgicală majoră.

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

* Nu se recomandă utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 1.
* Insuficiență renală: utilizarea dapagliflozinum / empagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rata de filtrare glomerulară (RFG). Dapagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 25 ml/min/1,73 m2. Datorită experienței limitate, inițierea dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 25 ml/min/1,73 m2 sau în dializă. Empagliflozinum poate fi inițiat la pacienții cu RFG ≥ 20 ml/min/1,73 m2. Datorită experienței limitate, inițierea empagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu RFG < 20 ml/min/1,73 m2 sau in dializa.
* 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.
* Vârstnici (≥ 65 ani): nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.
* Dapagliflozinum / empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat de tip 2, având în vedere riscul crescut de cetoacidoză diabetică; dacă există suspiciune de cetoacidoza diabetica, tratamentul cu dapagliflozinum / empagliflozinum se întrerupe imediat.
* Dapagliflozinum / empagliflozinum se utilizează cu prudență la pacienții cu risc de depleție volemică și/sau hipotensiune arterială. În cazul unor afecțiuni intercurente care pot duce la depleție volemică, se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu prin examen clinic, măsurarea tensiunii arteriale, teste de laborator, inclusiv hematocrit și electroliți).

**VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacităţii terapeutice:**

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

1. Siguranța tratamentului:

* Clinic: toleranță individuală, semne / simptome de reacție alergică;
* Paraclinic: parametri de echilibru metabolic și ai funcției renale, la inițierea tratamentului și periodic. Dacă apare hipotensiune arterială severă (TA sistolică < 100 mmHg) se recomandă oprirea temporară a administrării de dapagliflozinum / empagliflozinum. Se recomandă evaluarea funcției renale după cum urmează: înainte de începerea tratamentului cu dapagliflozinum / empagliflozinum și periodic în timpul tratamentului (cel puțin anual), precum și înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

b. Eficiența tratamentului:

* Clinic: ameliorarea simptomatologiei și a congestiei;
* Paraclinic: BNP/NT-proBNP. Pentru pacienții inițiați conform prezentului protocol și la care se constată o ameliorare a fracției de ejecție în timp, se continuă terapia cu dapagliflozinum / empagliflozinum în asociere cu clasele terapeutice recomandate.

**VII. Prescriptori**:

Prescrierea se face de către medicii specialiști de cardiologie și medicină interna. Continuarea tratamentului poate fi facută și de către medicii de familie, pe durata prevăzută în scrisoarea medicală.

1. **La anexa nr. 2, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 26 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM\*\*1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM\*\*1Ω cu următorul cuprins:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 27 cod (D11AH-L04AA): DERMATITA ATOPICĂ - AGENŢI BIOLOGICI: DUPILUMABUM\*\*1Ω ȘI INHIBITORI DE JAK: BARICITINIBUM\*\*1Ω**

**Protocol terapeutic pentru tratamentul dermatitei atopice cu terapii biologice sau inhibitori de JAK (D11AH-L04AA)**

**1.** **Dermatita atopica** (**D.A.)** este o afectiune inflamatorie cronica,care afecteaza in mod caracteristic prima copilarie dar poate debuta la toate grupele de varsta. Aproximativ 60% din cazuri apar in primul an de viata,si pana la 85% debuteaza pana la 5 ani. Se apreciaza prevalenta ca fiind intre 10-25% la copii si 2-4% pana la 10% la adulti.

D.A. este o afectiune multifactoriala din care mentionam mecanisme genetice (predispozitia ereditara),factori imunologici,afectarea functiei de bariera tegumentara etc. In prezent se discuta despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afectiuni.

Din cauza polimorfismului lezional diagnosticul diferențial este esențial pentru această afecțiune care pretează deseori la confuzii de diagnostic, uneori cu afecțiuni extrem de severe cum ar fi spre exemplu limfoamele cutanate (afecțiuni care reprezintă contraindicații relative sau absolute pentru aceste terapii).

**2.** **Scoruri si Clasificare**

Clasificarea dermatitei atopice are în vede indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat, regiunea topografică afectată și caracteristica afectării cutanate precum si simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatita). Valora maxima a acestui scor este de 103.

Dermatita atopica:

* forma usoara SCORAD < 25
* forma moderata SCORAD 25-50
* forma severa SCORAD > 50

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se considera afectiune severa la un scor mai mare de 10.

**3.** **Diagnosticul pacientului cu D.A.**

* diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, a diagnosticului diferențial (extrem de important mai ales pentru limfoame cutanate sau alte malignități), antecedentelor heredocolaterale si personale si a examenului clinic cu obiectivare prin scorul  *SCORAD*
* calitatea vietii pacientului suferind de D.A. se evalueaza pe baza scorului DLQI
* pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).
* pentru iniţierea şi monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenţilor biologici sau inhibitori de Janus Kinaze (JAK) sunt necesare investigaţii pentru eventuale reacţii adverse sau complicaţii conform Fişei de evaluare şi monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliti (Na+, K+), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH (opțional), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opțional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice/inhibitori de JAK pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire carora este în evidența. În cazul afecțiunilor care reprezinta contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toti pacientii cu D.A. în tratament cu agent biologic sau inhibitori de JAK . În functie de particularitatile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

**4.** **Tratamentul pacientului cu D.A.**

D.A. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate pana in prezent in D.A. isi propun sa obtina remisiunea sau diminuarea leziunilor si sa reduca simptomatologia subiectiva până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrare unei terapii topice. Din aceste considerente si nu numai, medicația în D.A. trebuie sa fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o optiune de tratament frecvent utilizata atat ca monoterapie in formele usoare cat si ca terapie adjuvanta in formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent daca vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfacatoare. Se poate utiliza atat PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cat si UVB cu banda ingusta. Aceste terapii se pot efectua atat in spital cat si in ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemica ( în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemica actuala cu utilizarea de agenti biologici sau inhibitori de JAK induce remisiuni de lunga durata si permite o calitate a vietii normala a pacientilor cu forme moderat sau severe de D.A.

**5.** **Terapiile biologice disponibile în România**

**Dupilumab**– este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs in celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutatorul tehnologiei ADN recombinant. Realizeaza o actiune duala, inhibitoare asupra semnalizarii celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

**Adulți-peste 18 ani**

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doza inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administraza injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Daca injecția este administrativă de o alta persoană, poate fi și i regiunea superioara a brațului.

Trebuie avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns dupa 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu raspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

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

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12-17 ani care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza inițială este de 400 mg (două injecții de 200 mg) urmată la intervale de câta două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (vezi tabel 1).

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și 17 ani

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare (administrate la interval de 2 săptămâni) |
| sub 60 kg | 400 mg (două injecții de 200 mg) | 200 mg |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg |

Trebuie avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns dupa 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu raspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

**Copii cu vârsta între 6-11 ani**

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice forma severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6-11 ani care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecți3 de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 și apoi urmată de o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)\*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. \* La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreținere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg și mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W)-vezi tabel 2**.**

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Greutate corporală a pacientului | Doză inițială | Doze ulterioare |
| 15 kg până la mai puțin de 60 kg | 300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15 | 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)\*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15 |
| 60 kg sau peste | 600 mg (două injecții de 300 mg) | 300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W) |

\* La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului curant

Trebuie avuta în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns dupa 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu raspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Daca intreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesara, este totusi posibil ca pacienții sa fie re-tratați cu succes.

**6. Terapii cu inhibitori de JAK disponibile in Romania**

**Baricitinib** - este inhibitor pentru subtipurile JAK1 și JAK2. Este o terapie cu administrare orală care acționează la nivel intracelular.

Indicație terapeutică :adulți cu vârsta peste 18 ani care prezintă forme moderate sau severe de dermatită atopică și care sunt candidati pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 4mg/zi administrată pe cale orală cu multă apă. Dacă pacienții omit să își administreze o doză, se recomandă să ia doza respectivă cât mai curând. Nu se recomandă o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Pentru pacienții aflați în zona de risc pentru utilizarea inhibitorilor de JAK (în special cei cu afecțiuni CV, tromboze venose sau risc de embolie, cancere, infecții severe, marii fumători) sau cei cu vârsta peste 65 de ani și la care nu există alternativă terapeutică eficientă se recomandă inițierea terapiei cu doza de 2mg/zi. În cazul în care nu este suficientă această doză se poate recomanda doza de 4mg/zi. Pentru această categorie de pacienți este necesar consult de specialitate în aria de risc în care se află**.

* + 1. **Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici/inhibitori de JAK pentru pacienții adulți** (**peste 18 ani**)

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici/inhibitori de JAK:

* pacientul suferă de dermatita atopica ( forma moderat-severa (SCORAD  > 25) 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 2 luni de la inițierea tratamentului  **și**
* îmbunătațire a scorului DLQI cu mai putin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, dupa cel putin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care mentionam:
* corticoterapie sistemica
* ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
* fototerapie UVB cu banda ingusta sau PUVA terapie(minim 4 sedinte/saptamana)

**sau**

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

**sau**

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

**sau**

* sunt cu o boală cu recadere rapidă

**Nota:**

**pentru următoarele categorii de pacienți:**

* **cu afecțiuni CV,**
* **cu tromboze venose sau risc de embolie,**
* **cu afecțiuni onco-hematologice**
* **cu infecții severe,**
* **marii fumători**
* **cu vârsta peste 65 de ani**

**terapia cu inhibitorii de JAK se inițiază doar dacă nu există alternativă terapeutică eficientă și beneficiul terapeutic depășește riscurile.**

* + 1. **Criterii de includere in tratamentul cu agenti biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-17 ani**

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

* pacientul suferă de dermatita atopica ( forma moderat-severa (SCORAD > 25) de peste 6 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:
* corticoterapie sistemica
* fototerapie UVB cu banda ingusta sau PUVA terapie(minim 4 sedinte/saptamana)

**sau**

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

**sau**

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

**sau**

* sunt cu o boală cu recadere rapidă

**7. Consimțământul pacientului**

Pacientul trebuie sa fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapii biologice. Informatii scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie sa aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie.

Pacientul va semna declaratia de consimtamânt la initierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 6 - 17 ani, declaraţia de consimţământ va fi semnată, conform legislaţiei în vigoare, de către părinţi sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

**8. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/inhibitorii de JAK:**

Pentru tratamentul cu dupilumabum:

* copii cu vârsta sub 6 ani, având dermatită atopică

Pentru tratamentul cu baricitinibum:

* vârsta sub 18 ani
* pacienți cu cu un număr absolut de limfocite (ALC) mai mic de 0,5 x 109 celule/l, număr absolut de neutrofile (ANC) mai mic de 1 x 109 celule/l, sau care au o valoare a hemoglobinei mai ica de 8 g/dl
* pacienți cu cu clearance-ul creatininei < 30 ml/minut

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

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

Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste;

Antecedente de hipersensibilite la medicament, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

3.Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (exceptie pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)

Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK .

**Contraindicatii relative:**

* Sarcina si alaptare
* Infectii parazitare (Helminth)
* Simptome acute de astm,stare de rau astmatic,acutizari,bronhospasm acut etc
* Afectiuni insotite de eozinofilie
* Infecție HIV sau SIDA
* Afecțiuni maligne sau premaligne
* PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
* Conjunctivita si cheratita
* Tromboză venoasă profundă sau embolism pulmonar
* Hepatită virală cu virus B sau C
* Afecțiuni cardiovasculare (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilație atrială)
* Orice alte contraindicatii relative recunoscute agenților biologici sau inhibitorilor de JAK

**EVALUAREA TRATAMENTULUI**

Evaluarea tratamentului este realizata pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacitații terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esentiale pentru detectarea cat mai rapida a aparitiei unor evenimente medicale care necesita interventia medicului.

Eficacitatea clinica se defineste prin obtinerea unui raspuns la tratament fata de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

* scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii

și

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

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/inhibitor de JAK se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutice. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea tempora a terapiei (deși pacientul se afla în ținta terapeutică - de ex. sarcina,interventie chirurgicală etc),tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice/cu inhibitori de JAK.

Daca se intrerupe voluntar tratamentul biologic sau cu inhibitori de JAK pentru o perioada de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice si doar in cazul unui pacient nonresponder (conform definitiei anterioare) sau care prezinta reactii adverse importante si este eligibil conform protocolului se poate reinitia terapia biologică sau cu inhibitori de JAK. Daca intreruperea tratamentului este de data mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus, se poate continua terapia biologica sau cu inhibitori de JAK.

Calendarul evaluatorului:

* 1. evaluare pre-tratament
  2. evaluarea sigurației terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
  3. prima evaluare pentru atingerea tintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice.
  4. monitorizarea menținerii tintei terapeutice **și** a sigurantei terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).

**1. Evaluarea de pre-tratament**

Pacientul trebuie evaluat de inițierea tratamentului cu agent biologic/cu inhibitor de JAK (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investiții:

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | SCORAD și DLQI/cDLQI |
| 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, IgE, LDH (opțional) |
| Urina | analiza urinii |
| Radiologie | Radiografie cardio-pulmonară |
| Alte date de laborator semnificative | - dupa caz |

\*optional, pentru Dupilumab, obligatorie pentru inhibitorii de JAK

**2. Evaluarea sigurantei terapeutice si a eficacitatii clinice**

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

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | SCORAD și DLQI/cDLQI reduse |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) |  |
| Teste serologice | - HLG, VSH |
|  | - creatinina, uree, electroliti (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH (opțional) |
| Urina | -analiza urinii |
| Alte data de laborator semnificativ | - dupa caz |

**3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la initierea terapiei biologice/inhibitor de JAK**

|  |  |
| --- | --- |
| Severitatea bolii | SCORAD redus cu 50% fata de momentul initerii și DLQI/cDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte fata de momentul initierii) |
| Teste serologice | HLG, VSH |
|  | creatinina, uree, electroliti (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH (opțional) |
| Urina | Analiza urinii |
| Alte data de laborator semnificativ | dupa caz |

**4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a sigurantei terapeutice se realizeaza la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | | Monitorizare |
| Severitatea bolii | -SCORAD redus cu 50% fata de scorul inițial | la fiecare 6 luni |
|  | - DLQI/cDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial). |  |
| Stare generală (clinica de simptomatologie și examen) | Manifestari clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții , malignați etc. | la fiecare 6 luni |
| Infecție TBC \* | - testul cutanat tuberculic  sau  - IGRA | Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog  Pentru ceilalţi pacienţi doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog  Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA). |
| Teste serologice | HLG, VSH | la fiecare 6 luni |
|  | creatinina, uree, electroliti (Na+, K+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH (opțional) | la fiecare 6 luni |
| Urina | analiza urinii | la fiecare 6 luni |
| Radiologie | radiografie cardio-pulmonară | Anual |
| Alte data de laborator semnificativ | dupa caz | dupa caz |

\*obligatorie pentru inhibitorii de JAK

**PRESCRIPTORI:** tratamentul se inițiaza si se continua de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Acestia au obligatia de a introduce pacientul in Registrul National de Dermatita Atopica.

**Anexa nr. 1**

**SCORUL DLQI pentru adulți**

**Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecțiune cutanată.

Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

**Scorul DLQI pentru adulţi**

|  |  |
| --- | --- |
| Unitatea sanitară: | Data: |
| Nume pacient:  Semnatura pacient: | Diagnostic:  Nume si parafa medic: |
| Adresa: | Scor: |

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult aţi simţit **senzaţii de mâncărime, înţepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât aţi fost de **jenat sau conştient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei şi a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-aţi îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activităţile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicaţi un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăţi cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiaţi** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăţi sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecţiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puţin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

* 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
* 1 pentru "puţin"
* 2 pentru "mult"
* 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Scorul DLQI pentru copii** (**cDLQI**)

|  |  |
| --- | --- |
| Unitatea sanitară: |  |
| Data: | Scor: |
| Nume:  Nume parinti: | Vârsta:  Nume si parafa medic |
| Adresa: | Diagnostic: |

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viaţa ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifaţi câte o căsuţă pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzaţia de **mâncărime, rană, durere** sau ai simţit **nevoia de a te scărpina**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conştient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat pielea **relaţiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălţăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influenţat pielea ta **ieşitul afară, jocurile sau activităţile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **şcoală**? Dacă da: Cât de mult ţi-a influenţat pielea **lucrul la şcoală**?

Oprirea şcolii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanţă**? Dacă da: Cât de mult a influenţat problema ta de piele **plăcerea vacanţei**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alţii din cauza pielii tale pentru că **ţi-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ţi-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ţi-a influenţat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puţin/Deloc

Vă rugăm să verificaţi dacă aţi răspuns la toate întrebările. Vă mulţumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

* 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
* 1 pentru "puţin"
* 2 pentru "mult"
* 3 pentru "foarte mult" şi pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obţine un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieţii pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

0 - 1 = fără efect asupra calităţii vieţii pacientului

2 - 5 = efect scăzut asupra calităţii vieţii pacientului

6 - 10 = efect moderat asupra calităţii vieţii pacientului

11 - 20 = efect important asupra calităţii vieţii pacientului

21 - 30 = efect foarte important asupra calităţii vieţii pacientului.

**Anexa nr. 2**

**Declaraţie de consimţământ pacient adult**

**DECLARAŢIE DE CONSIMŢĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata ................................................................. menţionez că mi-a fost explicat pe înţelesul meu diagnosticul, planul de tratament şi mi s-au comunicat informaţii cu privire la gravitatea bolilor, precum şi posibilele reacţii adverse sau implicaţii pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv intr-o eventuala sarcina şi **îmi asum şi însuşesc tratamentele propuse şi voi respecta indicaţiile date**.

Am luat la cunoştinţă că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidenţialitatea deplină asupra datelor mele personale şi medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătăţirea îngrijirii mele medicale, cât şi la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienţilor.

|¯| (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei nu sunt însărcinată şi nu alăptez şi mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunţ medicul curant dermato-venerolog.

Am înţeles informaţiile prezentate şi declar în deplină cunoştinţă de cauză că mi le însuşesc în totalitate, aşa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr. ....................................................................................

Pacient: (completaţi cu MAJUSCULE) Medic: (completati cu majuscule)

NUME ................................... NUME...................................

PRENUME **............................**  PRENUME.............................

Semnătura pacient: Semnătura şi parafa medic:

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

**Anexa nr. 3**

**Declaraţie de consimţământ pentru pacientul pediatric**

**CONSIMŢĂMÂNT PACIENT**

**Copilul** ..................................................................................................,

**CNP** copil: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

**Subsemnaţii** ..........................................................................................,

CNP: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

CNP: |¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯||¯|

(se completează CNP-urile părinţilor sau aparţinătorilor)

Domiciliaţi în str. ..........................................., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et. ....., ap. ..., sector ...., localitatea ....................., judeţul .........................., telefon ..................., în calitate de reprezentant legal al copilului ............................................., diagnosticat cu ......................................... sunt de acord să urmeze tratamentul cu ......................................................

Am fost informaţi asupra importanţei, efectelor şi consecinţelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum şi a tuturor examenelor clinice şi de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucţiunile medicului curant, să răspundem la întrebări şi să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

| ¯| (pentru paciente) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul iniţierii terapiei pacienta nu este însărcinată şi nu alăptează şi ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunţat medicul curant dermato-venerolog.

**Medicul specialist care a recomandat tratamentul:**

........................................................................................................................

Unitatea sanitară unde se desfăşoară monitorizarea tratamentului

........................................................................................................................

|  |  |
| --- | --- |
| Data | Semnătura părinţilor sau aparţinătorilor legali |
|  | ............................................................................ |
|  | ............................................................................ |
|  | Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ) ............................................................................ |

Semnătura şi parafa medicului”

**Anexa nr. 4**

**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severa**  **aflat în tratament cu agent biologic/inhibitor de JAK**

**PACIENT**

|  |  |
| --- | --- |
| Nume ................................... | Prenume ....................................... |
| Data naşterii: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯| | CNP: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯| |

Adresa .................................................................................................................

.............................................................................................................................

............................................................................................................................

Telefon ...........................

**Medic curant dermatolog:**

Nume ................................................................... Prenume ...........................................

Unitatea sanitară .............................................................................................................

Adresa de corespondenţă ...............................................................................................

Telefon: .............................. Fax .......................... E-mail .............................

Parafa: Semnătura:

**I. CO-MORBIDITĂŢI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **DA/NU** | **Data diagnostic** (**lună/an**) | **Tratament actual** |
| Infecţii acute |  |  |  |
| Infecţii recidivante/persistente |  |  |  |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice |  |  |  |
| HTA |  |  |  |
| Boala ischemică coronariană/IM |  |  |  |
| ICC |  |  |  |
| Tromboflebită profundă |  |  |  |
| AVC |  |  |  |
| Epilepsie |  |  |  |
| Astm bronşic |  |  |  |
| BPOC |  |  |  |
| Ulcer gastro-duodenal |  |  |  |
| Boli hepatice |  |  |  |
| Boli renale |  |  |  |
| Diabet zaharat - tratament cu: |  |  |  |
| dietă |¯| oral |¯| insulină |¯| |  |  |  |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi |  |  |  |
| Reacţii (boli) alergice |  |  |  |
| locale |¯| - generale |¯| |  |  |  |
| Afecţiuni cutanate |  |  |  |
| Neoplasme - descrieţi localizarea |  |  |  |
| Spitalizări |  |  |  |
| Intervenţii chirurgicale |  |  |  |
| Alte boli semnificative |  |  |  |

**II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A.** (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

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

**III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor**

(în cazul modificarii dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Data opririi** | **Observatii** (**motivul intreruperii, reactii adverse\*, ineficienta etc.** ) |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
| \*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestarile digestive de tip dispeptic nu se incadreaza la aceasta categorie și nu justifica întreruperea/modificarea terapiei. | | | | |

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doza actuală** | **Din data de:** | **Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.** **:**

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

**VI. EVALUAREA CLINICA:**

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
| **Scor SCORAD** |  |  |  |
| **Scor DLQI** (se vor anexa formulare semnate de pacient si semnate si parafate de medicul dermatolog curant) |  |  |  |

**VII. EVALUARE PARACLINICĂ:**

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |
| VSH (la o oră) |  |  |  |
| Hemograma: |  |  |  |
| Hb |  |  |  |
| Hematocrit |  |  |  |
| Număr hematii |  |  |  |
| Număr leucocite |  |  |  |
| Număr neutrofile |  |  |  |
| Număr bazofile |  |  |  |
| Număr eozinofile |  |  |  |
| Număr monocite |  |  |  |
| Număr limfocite |  |  |  |
| Număr trombocite |  |  |  |
| Altele modificate |  |  |  |
| Creatinină |  |  |  |
| Uree |  |  |  |
| Electroliti (Na+, K+) |  |  |  |
| TGO (ASAT) |  |  |  |
| TGP (ALAT) |  |  |  |
| GGT |  |  |  |
| IgE |  |  |  |
| LDH |  |  |  |
| Sumar de urină |  |  |  |
| Radiografie pulmonară |  |  |  |
| Testul cutanat tuberculinic sau |  |  |  |
| IGRA |  |  |  |
| Alte date de laborator semnificative |  |  |  |

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC SAU INHIBITOR JAK PROPUS:**

**INIȚIERE** | ¯|

**Medicament** (**denumire comercială**)  **..................................** **(DCI)**  **............................**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | interval | administrare a datelor | doza | mod administrare |
| 1 | Vizita înițială | zz/ll/a |  |  |
| 2 | Vizita de evaluare | zz/ll/a |  |  |

**IX. REACȚII ADVERSE** (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel putin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....................................................................................................................................

**X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:**

Buna | ¯| Necorespunzătoare | ¯|

**XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

.....................................................................................................................................

**NOTA:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc**  **obligatoriu** în Registrul **Național de**  **D.A.** **Este obligatorie introducerea in Registrul National de D.A.si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice/cu inhibitor de JAK și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

**Anexa nr. 5**

**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului copil cu varsta intre 6-11 ani cu DA forma severa si a pacientului adolescent cu vârsta între 12-17 ani cu D.A. forma moderat-severa,**  **aflat în tratament cu agent biologic**

**PACIENT**

|  |  |
| --- | --- |
| Nume ................................... | Prenume ....................................... |
| Data naşterii: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯| | CNP: |¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯|¯¯| |

Adresa .................................................................................................................

.............................................................................................................................

............................................................................................................................

Telefon aparținător legal ...........................

**Medic curant dermatolog:**

Nume ................................................................... Prenume ...........................................

Unitatea sanitară .............................................................................................................

Adresa de corespondenţă ...............................................................................................

Telefon: .............................. Fax .......................... E-mail .............................

Parafa: Semnătura:

**I. CO-MORBIDITĂŢI:**

Pacientul a prezentat următoarele afecţiuni (bifaţi varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizaţi detalii)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **DA/NU** | **Data diagnostic** (**lună/an**) | **Tratament actual** |
| Infecţii acute |  |  |  |
| Infecţii recidivante/persistente |  |  |  |
| TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament şi data ultimei evaluări ftiziologice |  |  |  |
| HTA |  |  |  |
| Boala ischemică coronariană/I |  |  |  |
| ICC |  |  |  |
| Tromboflebită profundă |  |  |  |
| AVC |  |  |  |
| Epilepsie |  |  |  |
| Astm bronşic |  |  |  |
| BPOC |  |  |  |
| Ulcer gastro-duodenal |  |  |  |
| Boli hepatice |  |  |  |
| Boli renale |  |  |  |
| Diabet zaharat - tratament cu: |  |  |  |
| dietă |¯| oral |¯| insulină |¯| |  |  |  |
| Afecţiuni sanguine - descrieţi |  |  |  |
| Reacţii (boli) alergice |  |  |  |
| locale |¯| - generale |¯| |  |  |  |
| Afecţiuni cutanate |  |  |  |
| Neoplasme - descrieţi localizarea |  |  |  |
| Spitalizări |  |  |  |
| Intervenţii chirurgicale |  |  |  |
| Alte boli semnificative |  |  |  |

**II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A.** (**se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament**)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul \_ \_ \_ \_ luna \_ \_

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

**III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor**

(în cazul modificarii dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doza)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doză** | **Data începerii** | **Data opririi** | **Observatii** (**motivul intreruperii, reactii adverse\*, ineficienta etc.** ) |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
| \*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestarile digestive de tip dispeptic nu se incadreaza la aceasta categorie și nu justifica întreruperea/modificarea terapiei. | | | | |

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

**IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Medicament** | **Doza actuală** | **Din data de:** | **Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |

**V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A.** **:**

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

**VI. EVALUAREA CLINICA:**

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

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | La inițierea terapiei | Precedent | Actual |
| **Scor SCORAD** |  |  |  |
| **Scor cDLQI** (se vor anexa formulare semnate de parinte/tutore legal si semnate si parafate de medicul dermatolog curant) |  |  |  |

**VII. EVALUARE PARACLINICĂ:**

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autentificată prin semnătura şi parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Analiza** | **Data** | **Rezultat** | **Valori normale** |
| VSH (la o oră) |  |  |  |
| Hemograma: |  |  |  |
| Hb |  |  |  |
| Hematocrit |  |  |  |
| Număr hematii |  |  |  |
| Număr leucocite |  |  |  |
| Număr neutrofile |  |  |  |
| Număr bazofile |  |  |  |
| Număr eozinofile |  |  |  |
| Număr monocite |  |  |  |
| Număr limfocite |  |  |  |
| Număr trombocite |  |  |  |
| Altele modificate |  |  |  |
| Creatinină |  |  |  |
| Uree |  |  |  |
| Electroliti (Na+, K+) |  |  |  |
| TGO (ASAT) |  |  |  |
| TGP (ALAT) |  |  |  |
| GGT |  |  |  |
| IgE |  |  |  |
| LDH |  |  |  |
| Sumar de urină |  |  |  |
| Radiografie pulmonară |  |  |  |
| Testul cutanat tuberculinic sau |  |  |  |
| IGRA |  |  |  |
| Alte date de laborator semnificative |  |  |  |

**VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUS:**

**INIȚIERE** | ¯|

**Agent biologic** (**denumire comercială**)  **..................................** **(DCI)**  **............................**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Interval | administrare a datelor | doza | mod administrare |
| 1 | Vizita înițială | zz/ll/a |  |  |
| 2 | Vizita de evaluare | zz/ll/a |  |  |

**IX. REACȚII ADVERSE** (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel putin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....................................................................................................................................

**X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:**

Buna | ¯| Necorespunzătoare | ¯|

**XI. CONCLUZII, OBSERVAŢII, RECOMANDĂRI:**

.....................................................................................................................................

**NOTA:**

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc**  **obligatoriu** în Registrul **Național de**  **D.A.** **Este obligatorie introducerea in Registrul National de D.A.si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la sase luni de la initierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

**Anexa nr. 6**

**Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika**

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos

(1) Prurit

(2) Morfologia și distribuția tipică:

* Lichenificare flexurală la adulți
* Erupții faciale și pe zonele de flexie la sugari și copii

(3) Dermatită cronică sau cu recăderi

(4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronșic, rinită, dermatită atopică)

2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:

(1) Xeroza

(2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară

(3) Reacție imediată (de tip I) la testele cutanate

(4) IgE seric crescut

(5) Vârsta precoce a debutului

(6) Tendința spre infecții cutanate (în special Staph. aureus și herpes simplex)

(7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului

(8) Eczema mamelonară

(9) Cheilită

(10) Conjunctivită recurentă

(11) Pliul infraorbitar Dennie -Morgan

(12) Keratoconus

(13) Cataractă subcapsulară anterioară

(14) Pigmentare periorbitară

(15) Paloare facială, eritem facial

(16) Pitiriazis alb

(17) Pliuri anterioare ale gâtului

(18) Prurit indus de hipersudoratie

(19) Intoleranță la lâna și solvenți lipidici

(20) Dermatita folliculară

(21) Intoleranță alimentară

(22) Leziuni influențate de mediu și factori emoționali

(23) Dermografism alb și albire întârziată.”