

ANEXA
MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

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

- 1. La anexa nr. 1, în tabel, după poziția 428 se introduce o nouă poziție, poziția 429, cu următorul cuprins:**

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
429	R01AD58	COMBINAȚII (AZELASTINUM + FLUTICASONUM)

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

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 285, cod (L01XC33): DCI CEMIPIMABUM

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

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

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 118 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

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

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 149 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

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

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

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

Indicația 4: Cemiplimabum este indicat în asociere cu chimioterapie pe bază de platină în tratamentul de primă linie al pacienților adulți cu cancer pulmonar fără celule mici (non-small cell lung cancer/NSCLC) cu expresie PD-L1 în $\geq 1\%$ din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1, diagnosticați cu:

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

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

II. Criterii de includere:

Indicația 1:

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

Indicația 2:

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

Indicația 3:

- Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:
 - a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard
 - b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic
- Expresie PD-L1 în $\geq 50\%$ din celulele tumorale, fără mutații EGFR, ALK sau ROS1 (pentru pacienții diagnosticați cu carcinom scuamos care sunt / au fost fumători, NU este nevoie de efectuarea testărilor pentru identificarea modificărilor genetice ale EGFR, ALK sau ROS1)
- Status de performanță ECOG 0 sau 1
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimabum poate fi administrat în siguranță

Indicația 4:

- Pacienți cu NSCLC scuamos sau non-scuamos, documentat histologic sau citologic, cu boală:
 - a) în stadiul IIIB sau stadiul IIIC, care nu sunt candidați pentru chimio-radioterapie standard
 - b) în stadiul IV care nu au primit niciun tratament sistemic anterior pentru NSCLC recurent sau metastatic

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

III. Criterii de excludere

A. Generale (pentru toate indicațiile) absolute:

- Transplant de organ
- Terapie anterioară cu inhibitori PD1/PD-L1 sau alți inhibitori checkpoint pentru aceleași indicații terapeutice (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥ 2
- Sarcina și alăptarea

Generale (pentru toate indicațiile) relative*:

- Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doză mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doză de >10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni
- Hepatită cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezintă contraindicații terapeutice doar în condițiile bolii active cu necesar terapeutic
- Diabet zaharat

* Contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice)

B. particulare pentru indicațiile 3 și 4:

- Mutații EGFR, translocatii ALK, fuziuni ROS1 – pentru pentru indicațiile 3 și 4
- PD-L1 în $<50\%$ din celulele tumorale – pentru pentru indicația 3
- PD-L1 în $<1\%$ din celulele tumorale – pentru pentru indicația 4

Criterii de continuare pentru toate indicațiile:

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

Tratament și mod de administrare

Doza recomandată

Doza recomandată este 350 mg cemiplimabum, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durată de 30 de minute.

Modificări ale dozei

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

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate			
Reacție adversă	Severitate	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Pneumonită	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă pneumonita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Colită	Gradul 2 sau 3	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea
		Se reia administrarea în cazul în care colita sau diareea se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hepatită	Gradul 2 cu AST sau ALT >3 și $\leq 5 \times \text{LSVN}$ sau bilirubină totală $>1,5$ și $\leq 3 \times \text{LSVN}$	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă hepatita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile inițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	
	Gradul ≥ 3 cu AST sau ALT $>5 \times \text{LSVN}$ sau Bilirubină totală $>3 \times \text{LSVN}$	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hipotiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul de substituție hormonală tiroidiană, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea	atunci când hipotiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice
Hipertiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea	atunci când hipertiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice
Tiroidită	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea	atunci când tiroidita revine la gradul 0 până la 1 sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice

Hipofizită	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și tratament de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă hipofizita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Insuficiență suprarenală	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și terapie de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă insuficiența suprarenală se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor	
Diabet zaharat de tip 1	Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie)	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul cu anti-hiperglicemiant, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor	
Reacții adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 sau se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET con	Se întrerupe definitiv	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată sau alte reacții adverse mediate imun se ameliorează și se mențin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Nefrită însoțită de disfuncție renală	Valori crescute ale creatininei de gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei

		Se reia administrarea dacă nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contra-gazdă, sindrom Guillain-Barre, inflamație la nivelul sistemului nervos	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție	Se oprește temporar administrarea	Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei
		Se reia administrarea dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
poliradiculoneuropat demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită, <i>miastenia gravis</i> , neuropatie miocardită, pericardită, purpură trombocitopenică imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie, polimialgie reumatică, sindrom tiroidită)	- Gradul 3, pe baza tipului de reacție sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii) - Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4 - Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 - Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă - Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând endocrinopatii) - Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei
Reacții asociate cu administrarea perfuziei			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a perfuziei	Se inițiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

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

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

Durata tratamentului pentru indicația 4 – până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare clinică, biologică și imagistică periodică – oportunitatea continuării tratamentului cu cemiplimabum va fi evaluată după fiecare ciclu de tratament de către medicul curant, iar monitorizarea imagistică de înaltă performanță (de obicei examen Computer Tomograf sau RMN sau PET-CT în funcție de localizarea bolii oncologice) va fi efectuată la fiecare 2-4 luni (sau 6 luni pentru PET-CT).

IV. Criterii pentru întreruperea tratamentului:

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

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

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

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

1. CANCER MAMAR

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

- a) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.
- b) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut (HER2 1+ la imunohistochimie sau HER2 2+ la imunohistochimie cu rezultat negativ la testare moleculară prin tehnici de hibridizare), cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante.
- c) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut sau HER2 ultrascăzut, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapia endocrină ca linie următoare de tratament.

Aceste indicații 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

Pentru indicația prevăzută la pct. I litera a):

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

Pentru indicația prevăzută la pct. I litera b):

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

Pentru indicatia prevăzută la pct.I litera c):

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Status de performanta ECOG 0-2.
- **Cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu receptor hormonal (RH) pozitiv, HER2 scăzut** (status documentat de tumoră cu HER2 scăzut, definit printr-un scor IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-) **sau HER2 ultrascăzut** (status documentat de tumoră cu HER2 ultrascăzut, definit printr-un scor IHC $>0<1+$, IHC 0+ sau IHC 0 cu imunomarcaj membranar), care au primit anterior cel puțin o terapie endocrină în contextul metastazelor și care nu sunt considerați eligibili pentru terapia endocrină ca linie următoare de tratament.

III. Criterii de excludere/contraindicații

- Sarcină/alăptare.
- Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Boala pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită (pentru pacienții cu istoric sau diagnostic de BPI asimptomatică – tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant) .
- Metastaze cerebrale instabile din punct de vedere clinic (care prezinta simptomatologie neurologică) – la aprecierea medicului curant. Prezența / absența tratamentului local anterior nu este un criteriu de excludere atata vreme cat metastazele cerebrale sunt stabile neurologic.

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

V. Atenționări și precauții 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 (Trastuzumabum Deruxtecanum) și nu Trastuzumabum sau Trastuzumabum Emtanzină.

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

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

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

istoric de BPI/pneumonită sau pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită și trebuie monitorizați cu atenție.

Neutropenie

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

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng

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

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

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

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

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

VI. Schema terapeutică

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

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

Premedicație

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

Doză întârziată sau omisă

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

Modificarea dozei

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

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

Modificările dozei în contextul reacțiilor adverse

1. Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită

- *BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1):*
 - Se întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:
 - dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza;
 - dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel.
 - Se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită.
- *BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste):*
 - Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum;
 - Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită.

2. Neutropenie

- Gradul 3 (sub $1,0-0,5 \times 10^9 /l$) – se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.
- Gradul 4 (sub $0,5 \times 10^9 /l$):
 - Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin;
 - Se va reduce doza cu un nivel.
- Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de $1,0 \times 10^9 /l$ și temperatură mai mare de $38,3^\circ C$ sau temperatură susținută de $38^\circ C$ sau mai mare, timp de peste o oră:
 - Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare;
 - Se va reduce doza cu un nivel.

3. Frație 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.

VII. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului

- La progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
- Sarcina/alăptare.
- Reacții adverse severe – BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.
- Decizia medicului oncolog curant.
- Decizia pacientului.

VIII. Monitorizare:

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.

IX. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. CANCER GASTRIC

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

- a) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-au administrat anterior cel puțin două scheme de tratament, incluzând trastuzumabum și care au înregistrat progresie în timpul tratamentului cu trifluridină/tipiracil, sau pentru care tratamentul cu trifluridină/tipiracil nu este considerat adecvat.
- b) Trastuzumabum Deruxtecanum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-a administrat anterior o schema de tratament pe baza de trastuzumab – indicația curentă este destinată liniei 2 de tratament pentru acești pacienți (stadiul metastatic sau nerezekabil), regimurile ce conțin trastuzumab fiind indicate în linia 1.

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

II. Criterii de includere

Pentru indicația prevăzută la pct. I litera a):

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Status de performanță ECOG 0-2.
- Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv [scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)],
- Pacienți care au primit anterior cel puțin 2 scheme de tratament, incluzând trastuzumabum și care au înregistrat progresie în timpul tratamentului cu trifluridină/tipiracil, sau pentru care tratamentul cu trifluridină/tipiracil nu este considerat adecvat.

Pentru indicația prevăzută la pct. I litera b):

- Adulți cu vârsta ≥ 18 ani.
- Status de performanță ECOG 0-2.
- Adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastro-esofagiene (JGE) HER2 pozitiv [scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)],
- Pacienți care au primit anterior o schema de tratament pe baza de trastuzumabum, în linia 1 a acestei afecțiuni, pentru stadiul metastatic / inoperabil / recurent loco-regional inoperabil.

III. Criterii de excludere/contraindicații

Identice pentru ambele indicații:

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

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare – a se vedea subpct. V de la cancer mamar

VI. Schema terapeutică

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

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

Premedicație

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

Doză întârziată sau omisă

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

Modificarea dozei

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

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

VII. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului

- La progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
- Sarcina/alăptare.
- Reacții adverse severe – BPI/pneumonită simptomatică (grad 2 sau peste), Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică.
- Decizia medicului oncolog curant.
- Decizia pacientului.

VIII. Monitorizare

- Funcția cardiacă trebuie evaluată la inițierea tratamentului și monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
- Evaluare imagistică periodică conform cu practica curentă.
- Hemoleucograma completa trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului și înainte de administrarea fiecărei doze.

IX. Prescriptori: medicii din specialitatea oncologie medicală.”

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 357 cod (L01FX25): DCI MOSUNETUZUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 357 cod (L01FX25): DCI MOSUNETUZUMABUM

I. Indicație terapeutică

Mosunetuzumabum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom folicular (LF) recidivat sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două tratamente sistemice anterioare.

II. Criterii de includere

Pacienții adulți cu limfom folicular (LF) cu boală recidivată sau refractară, după administrarea a cel puțin două regimuri anterioare de terapie sistemică.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienții din compoziția produsului;
- Infecții active;
- Perioadele de imunizare în care se administrează vaccinuri cu virus viu și/sau viu-atenuat;
- Mosunetuzumabum nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Administrarea Mosunetuzumabum trebuie întreruptă pe perioada alăptării și timp de încă 3 luni după administrarea ultimei doze de tratament.

IV. Tratament

LF recidivat sau refractar

Mosunetuzumabum trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea tratamentelor antineoplazice, într-un spațiu cu dotări medicale corespunzătoare pentru gestionarea reacțiilor severe, precum sindromul eliberării de citokine (SEC) și sindromul de neurotoxicitate asociat celulelor efectoare imune (SNCEI) (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome – ICANS).

Este important să verificați etichetele medicamentului pentru a vă asigura că pacientului i se administrează forma farmaceutică corectă (intravenoasă sau subcutanată în doză fixă), așa cum a fost prescrisă.

Mod de administrare

Administrarea în perfuzie intravenoasă:

Mosunetuzumabum, forma intravenoasă, nu este destinat administrării subcutanate și trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă.

Administrarea subcutanată (sc):

Mosunetuzumabum formularea pentru administrare subcutanată nu este destinat administrării intravenoase și trebuie administrat numai prin injecție subcutanată. Fiecare flacon de Mosunetuzumabum pentru injecție subcutanată este gata de utilizare și nu trebuie diluat.

Doze

Profilaxie și premedicație:

Mosunetuzumabum trebuie administrat pacienților după o hidratare corespunzătoare.

Pentru prevenirea evenimentelor adverse severe, , precum sindromul eliberării de citokine (SEC) sau reacțiile legate de administrarea în perfuzie, înaintea tratamentului cu Mosunetuzumabum se va efectua o premedicație care include: corticoterapie (dexametazonă sau metilprednisolon), un antipiretic (paracetamol) și un antihistaminic (clorhidrat de difenhidramină).

În **Tabelul 1A** sunt furnizate detalii cu privire la premedicația recomandată pentru administrarea intravenoasă, iar în **Tabelul 1B** detaliile pentru administrarea subcutanată.

Tabelul 1A: Premedicație care trebuie administrată pacienților înainte de perfuzia intravenoasă cu Mosunetuzumabum

Pacienți care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
Ciclurile 1 și 2: toți pacienții	Corticoterapie intravenoasă: dexametazonă în doză de 20 mg sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de perfuzia cu Mosunetuzumabum
	Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg, un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu Mosunetuzumabum
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	
Începând cu ciclul 3: pacienții care au manifestat SEC de orice grad după administrarea primei doze	Corticoterapie intravenoasă: dexametazonă în doză de 20 mg sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de perfuzia cu Mosunetuzumabum
	Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg, un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puțin 30 de minute înainte de perfuzia cu Mosunetuzumabum
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	

Tabelul 1B: Premedicație care trebuie administrată pacienților înainte de injecția subcutanată cu Mosunetuzumabum

Pacienți care necesită premedicație	Premedicație	Administrare
Ciclul 1: toți pacienții	Corticoterapie intravenoasă sau orală: dexametazonă în doză de 20 mg (preferată) sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de injecția cu Mosunetuzumabum s.c.
	Antihistaminic*: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg sau un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puțin 30 de minute înainte de injecția cu Mosunetuzumabum s.c.
	Antipiretic*: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	
Începând cu ciclul 2: pacienții care au manifestat SEC de orice grad după administrarea primei doze	Corticoterapie intravenoasă sau orală: dexametazonă în doză de 20 mg (preferată) sau metilprednisolon în doză de 80 mg.	Finalizați cu cel puțin 1 oră înainte de injecția cu Mosunetuzumabum s.c.
	Antihistaminic: clorhidrat de difenhidramină în doză de 50-100 mg sau un echivalent oral sau un antihistaminic pe cale intravenoasă	Cu cel puțin 30 de minute înainte de injecția cu Mosunetuzumabum s.c.
	Antipiretic: Paracetamol în doză de 500-1000 mg	

* Antihistaminicele și antipireticele sunt opționale în ciclul 1 și în ciclul următor.

Doza recomandată de Mosunetuzumabum pentru fiecare dintre ciclurile de 21 de zile este specificată în Tabelul 2A (calea intravenoasă) și Tabelul 2B (calea subcutanată).

Tabelul 2A: Doza de Mosunetuzumabum (perfuzie intravenoasă) pentru pacienții cu limfom folicular recidivat sau refractar

Ciclu	Ziua de tratament	Doza de Mosunetuzumabum i.v.	Viteza de perfuzare
Ciclul 1	Ziua 1	1 mg	Perfuziile cu Mosunetuzumabum în ciclul 1 de tratament trebuie administrate în decurs de minimum 4 ore.
	Ziua 8	2 mg	
	Ziua 15	60 mg	
Ciclul 2	Ziua 1	60 mg	Dacă perfuziile din ciclul 1 sunt bine tolerate, perfuziile ulterioare cu Mosunetuzumabum pot fi administrate pe parcursul a 2 ore.
Începând cu ciclul 3	Ziua 1	30 mg	

Tabelul 2B: Doza de Mosunetuzumabum (injecție subcutanată) pentru pacienții cu limfom folicular recidivat sau refractar

Ciclu	Ziua de tratament	Doza de Mosunetuzumabum s.c.	Mod de administrare
Ciclul 1	Ziua 1	5 mg	Injecție subcutanată în țesutul de la nivelul abdomenului sau coapsei. Gata de utilizare (nu se diluează).
	Ziua 8	45 mg	
	Ziua 15	45 mg	
Începând cu ciclul 2	Ziua 1	45 mg	

Durata tratamentului

Mosunetuzumabum trebuie administrat timp de 8 cicluri, cu excepția cazului în care apar toxicități inacceptabile sau se înregistrează progresia bolii.

La pacienții care obțin răspuns complet la tratament nu este necesară continuarea acestuia mai mult de 8 cicluri. La pacienții cu răspuns parțial sau la care boala se stabilizează ca răspuns la tratamentul cu Mosunetuzumabum după 8 cicluri, tratamentul ar trebui continuat timp de încă 9 cicluri (17 cicluri în total), cu excepția situației în care pacientul are reacții toxice inacceptabile sau prezintă progresia bolii.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Pentru administrarea intravenoasă:

- Dacă în ciclul 1 se întârzie administrarea oricărei doze cu > 7 zile, se va administra din nou doza anterioară tolerată înainte de a se relua tratamentul conform schemei planificate.
- Dacă întreruperea administrării are loc între ciclurile 1 și 2 iar perioada de întrerupere rezultată este > 6 săptămâni, Mosunetuzumabum se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul planificat în ciclul 2, cu doza de 60 mg în ziua 15.
- Dacă întreruperea administrării având ca rezultat o perioadă fără tratament de ≥ 6 săptămâni are loc între oricare dintre ciclurile începând cu ciclul 3, Mosunetuzumabum se va administra în doză de 1 mg în ziua 1, în doză de 2 mg în ziua 8, iar apoi se va continua tratamentul conform schemei planificate, cu doza de 30 mg în ziua 15.

Pentru administrarea subcutanată (s.c.):

În cazul întreruperii sau întârzierii administrării dozei s.c., se recomandă următoarele măsuri pentru reînceperea tratamentului:

Ultima doza s.c. administrată	Durata de timp de la ultima doză	Acțiune pentru doza următoare (se administrează premedicație nominală de Ciclul 1 pentru dozele cu *)
5 mg (Ciclul 1 Ziua 1)	Între 1 săptămână și 2 săptămâni	Administrați doza de 45 mg (Ciclul 1 Ziua 8)*, apoi reluați schema de tratament planificată.
	Mai mare de 2 săptămâni	Se repetă administrarea dozei de 5 mg (Ciclul 1 Ziua 1)*, apoi se administrează 45 mg (Ciclul 1 Ziua 8)* și se reia schema de tratament planificată.
45 mg (Ciclul 1 Ziua 8)	Între 1 săptămână și mai puțin de 6 săptămâni	Administrați 45 mg (Ciclul 1 Ziua 15)*, apoi reluați schema de tratament planificată.
	Mai mare sau egal cu 6 săptămâni	Se repetă administrarea dozei de 5 mg* apoi se administrează doza de 45 mg (Ciclul 1, Ziua 15)* 7 zile mai târziu și se reia schema de tratament planificată.
45 mg (Ciclul 1 Ziua 15)	Între 1 săptămână și mai puțin de 6 săptămâni	Administrați 45 mg (Ciclul 2 Ziua 1), apoi reluați schema de tratament planificată.
	Mai mare sau egal cu 6 săptămâni	Se repetă administrarea dozei de 5 mg (Ciclul 2, Ziua 1)*, apoi se administrează 45 mg (Ciclul 2, Ziua 8)* urmat de 45 mg în Ziua 1 a ciclurilor ulterioare.
45 mg (Ciclul 2 și ulterior)	Între 3 săptămâni și mai puțin de 6 săptămâni	Administrați 45 mg, apoi reluați schema de tratament planificată.
	Mai mare de 6 săptămâni	Se repetă administrarea dozei de 5 mg* în Ziua 1 în timpul următorului ciclu, apoi se administrează doza de 45 mg* în Ziua 8, urmată de 45 mg în Ziua 1 a ciclurilor ulterioare.

Modificarea dozei

În cazul pacienților care prezintă reacții adverse de gradul 3 sau 4 (de exemplu, infecție gravă, exacerbare tumorală, sindrom de liză tumorală), tratamentul trebuie oprit temporar până la remiterea simptomelor.

Sindromul eliberării de citokine

SEC trebuie identificat pe baza manifestărilor clinice. Pacienții trebuie evaluați și tratați pentru alte cauze ale febrei, hipoxiei și hipotensiunii arteriale, cum ar fi infecția/sepsisul. Este posibil ca reacțiile legate de perfuzie (RLP) să fie imposibil de distins clinic de manifestările SEC (pentru calea i.v.). În cazul în care se suspectează RLP sau SEC, pacienții trebuie tratați conform recomandărilor de mai jos.

Pentru **perfuzia intravenoasă (i.v.)** se urmează recomandările de management din **Tabelul 3A**. Pentru **injecția subcutanată (s.c.)** se urmează recomandările de management din **Tabelul 3B**.

Tabelul 3A: Gradele de severitate SEC¹ și gestionarea corespunzătoare pentru administrarea intravenoasă

Gradul SEC	Gestionarea SEC ²	Următoarea perfuzie programată
Gradul 1 Febră > 38°C	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: • Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele • Perfuzia trebuie reluată la aceeași viteză de perfuzare după ce simptomele s-au remis • Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: • Trebuie tratate simptomele Dacă SEC persistă >48 ore după tratamentul simptomatologiei: • Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă³ și/sau tocilizumab^{4, 5}	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de administrarea următoarei perfuzii Pacientul trebuie monitorizat mai frecvent.
Gradul 2 Febră ≥ 38°C și/sau hipotensiune arterială care nu necesită administrarea de vasopresoare și/sau hipoxie care impune administrarea de oxigen cu flux redus ⁶ prin canulă nazală sau mască facială fără etanș	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: • Trebuie întreruptă perfuzia și tratate simptomele • Perfuzia trebuie reluată la o viteză redusă cu 50% după ce simptomele s-au remis • Dacă simptomele reapar odată cu reluarea perfuziei, aceasta trebuie întreruptă Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: • Trebuie tratate simptomele Dacă nu se observă nicio îmbunătățire după tratarea simptomelor: • Trebuie luată în considerare administrarea de dexametazonă³ și/sau tocilizumab^{4, 5}	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie Premedicația trebuie optimizată după cum este necesar⁷ Trebuie luată în considerare reducerea vitezei de perfuzare cu 50% pentru următoarea perfuzie, cu monitorizarea mai frecventă a pacientului.
Gradul 3 Febră ≥ 38°C și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea de vasopresoare (cu sau fără vasopresină) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu flux crescut ⁸ prin canulă nazală, mască facială, mască de oxigen fără reinhalare sau mască Venturi	Dacă SEC apare pe durata perfuziei: • Trebuie întreruptă perfuzia administrată curent • Trebuie tratate simptomele • Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4, 5} Dacă SEC apare după administrarea perfuziei: • Trebuie tratate simptomele • Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4, 5} Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab: • Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare⁹ și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	Simptomele trebuie să se fi remis de cel puțin 72 de ore înainte de a se administra următoarea perfuzie. Pacienții trebuie spitalizați pentru administrarea perfuziei următoare. Premedicația trebuie optimizată după cum este necesar⁷ Următoarea perfuzie trebuie administrată la o viteză de perfuzare de 50%.
Gradul 4 Febră ≥ 38°C și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea mai multor vasopresoare (cu excepția vasopresinei) și/sau hipoxie necesitând administrare de	Dacă SEC apare în timpul sau după administrarea perfuziei: • Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumabum • Trebuie tratate simptomele • Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4, 5} Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab:	

Gradul SEC	Gestionarea SEC ²	Următoarea perfuzie programată
oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubație și ventilație mecanică)	Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare⁹ și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	

Tabelul 3B: Gradele de severitate SEC¹ și gestionarea corespunzătoare pentru administrarea SUBCUTANATĂ

Gradul de severitate al SEC	Gestionarea SEC ²	Următoarea injecție programată
Gradul 1 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Simptomele trebuie tratate Dacă CRS durează > 48 ore după tratamentul simptomatic: Trebuie luată în considerare dexametazonă³ și/sau tocilizumab^{4,5}	Asigurați-vă că simptomele s-au remis timp de cel puțin 72 de ore înainte de următoarea doză, Se va lua în considerare administrarea premedicației cu antihistaminice, medicație antipiretică și se va monitoriza cu atenție apariția SEC
Grad 2 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială care nu necesită vasopresoare și/sau hipoxie care necesită oxigen cu debit scăzut ⁶ prin canulă nazală sau ventilație mecanică	Simptomele trebuie tratate Dacă nu apare nicio ameliorare după tratament simptomatic: Trebuie luată în considerare dexametazonă³ și/sau tocilizumab^{4,5}	Simptomele trebuie să dispară cu cel puțin 72 de ore înainte de următoarea injecție Premedicația trebuie maximizată în mod adecvat ⁷ iar pacienții trebuie monitorizați mai frecvent
Gradul 3 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială care necesită un vasopresor (cu sau fără vasopresină) și/sau hipoxie care necesită flux de oxigen cu debit ridicat ⁸ prin canulă nazală, mască facială, mască non-recirculatoare sau mască Venturi	Simptomele trebuie tratate Trebuie administrat dexametazonă ³ și tocilizumab ^{4,5} Dacă SEC este refractar la dexametazonă și tocilizumab: Trebuie administrate intravenos imunosupresoare⁹ alternative și metilprednisolon 1000 mg/zi, până la ameliorarea clinică	Simptomele trebuie să dispară cu cel puțin 72 de ore înainte de următoarea injecție Pacienții trebuie monitorizați mai frecvent și spitalizați pentru administrarea dozei următoare Premedicația trebuie maximizată în mod corespunzător ⁷ Dacă SEC a apărut după 5 mg sau 45 mg, doza următoare trebuie să fie 5 mg. Schema de tratament trebuie reluată după recuperare. În cazul apariției SEC de gradul 3 la administrarea următoarelor doze, se oprește definitiv tratamentul.
Gradul 4 Febră $\geq 38^{\circ}\text{C}$ și/sau hipotensiune arterială necesitând administrarea mai multor vasopresoare (cu excepția vasopresinei) și/sau hipoxie necesitând administrare de oxigen cu presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubație și ventilație mecanică)	Trebuie întrerupt definitiv tratamentul cu Mosunetuzumabum injecție subcutanată - Trebuie tratate simptomele - Trebuie administrate dexametazonă³ și tocilizumab^{4,5} Dacă SEC este refractar la tratamentul cu dexametazonă și tocilizumab: - Trebuie administrate tipuri alternative de imunosupresoare⁹ și metilprednisolon în doză de 1000 mg/zi pe cale intravenoasă până la ameliorarea clinică	Tratament întrerupt definitiv.

¹ ASTCT = Societatea Americană pentru Transplant și Terapie Celulară (American Society for Transplantation and Cellular Therapy). Premedicația poate masca febra, prin urmare, dacă manifestările clinice sunt sugestive pentru SEC, vă rugăm să urmați aceste instrucțiuni privind gestionarea lor

² Dacă SEC este refractar la tratament, luați în considerare alte etiologii, cum ar fi limfohistiocitoza hemofagocitară

³ Dexametazona trebuie administrată în doze de 10 mg pe cale intravenoasă la fiecare 6 ore (sau doze echivalente) până la ameliorarea clinică

⁴ În studiul GO29781, tocilizumab a fost administrat pe cale intravenoasă în doze de 8 mg/kg (a nu se depăși 800 mg de perfuzie), așa cum este necesar pentru gestionarea SEC

⁵ Dacă nu se observă nicio ameliorare clinică a semnelor și simptomelor de SEC după administrarea primei doze, se poate administra intravenos o a doua doză de tocilizumab de 8 mg/kg, la interval de minimum 8 ore de la prima doză (maxim 2 doze per eveniment de SEC). În cadrul fiecărei perioade de 6 săptămâni de tratament cu Mosunetuzumabum, cantitatea totală de tocilizumab, nu trebuie să depășească 3 doze

⁶ Oxigenul cu flux scăzut este definit ca oxigen cu debit < 6 l/minut

⁷ Pentru informații suplimentare, consultați Tabelul 1

⁸ Oxigenul cu flux crescut este definit ca oxigen cu debit ≥ 6 l/minut

⁹ Riegler L et al. (2019)

V. Întreruperea tratamentului

- Progresia bolii sub tratament sau pierderea beneficiului clinic;
- Reacții toxice inacceptabile;
- Decizia pacientului.

VI. Prescriptori

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

5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 395, cod (S01LA09): DCI FARICIMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 395, cod (S01LA09): DCI FARICIMABUM

I. Indicații (fac obiectul unui contract cost volum)

Faricimabum este indicat la pacienții adulți cu diagnostic de:

- a) degenerescență maculară legată de vârstă-forma neovasculară/umedă (DMLVn), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, *se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*
- b) afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, *se codifică la prescriere prin codul 417 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*
- c) afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (ocluzie de ram venos retinian [ORVR] sau ocluzie de venă centrală a retinei [OVCR], exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, *se codifică la prescriere cu codul 426 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

II. Criterii de includere în tratament

- Pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă);
- Pacienții cu afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic;
- Pacienții cu afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venoase retiniene (ocluzie de ram venos retinian [ORVR] sau ocluzie de venă centrală a retinei [OVCR]).

III. Criterii de Excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului.
- Pacienți cu infecții oculare sau perioculare active sau suspectate.
- Pacienți cu inflamație intraoculară activă.

IV. Tratament

Doze și mod de administrare

Faricimabum se administrează numai sub formă de injecții intravitreene și numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

a) Degenerescența maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

Doza recomandată de Faricimabum este de 6 mg echivalent cu 0,05 ml soluție. Tratamentul este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive (primele 3 doze administrându-se la interval de 4 săptămâni).

La 16 și/sau 20 de săptămâni de la inițierea tratamentului, pe baza evaluării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice ale fiecărui pacient *tratamentul este personalizat* printr-o strategie de extindere progresivă a intervalelor dintre administrări.

- La pacienții *fără activitate a bolii*, trebuie luată în considerare administrarea Faricimabum la interval de 16 săptămâni (4 luni);
- La pacienții *cu activitate a bolii*, trebuie luat în considerare tratamentul la interval de 8 săptămâni (2 luni) sau 12 săptămâni (3 luni);
- În cazul modificării rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul dintre administrările tratamentului se va ajusta corespunzător și trebuie implementată o reducere a intervalului, dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se înrăutățesc;
- Nu au fost studiate intervalele de tratament mai scurte de 8 săptămâni între injecții.

b) Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată este de 6 mg (0,05 ml soluție), administrată prin injecție intravitreană la fiecare 4 săptămâni (lunar); pot fi necesare 3 sau mai multe injecții lunare consecutive.

Ulterior, *tratamentul este personalizat* printr-o strategie de extindere progresivă a intervalelor dintre administrări.

- Pe baza evaluării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice ale fiecărui pacient, intervalul dintre administrări poate fi extins prin creșteri treptate de până la 4 săptămâni;
- În cazul modificării rezultatelor vizuale și/sau anatomice, intervalul dintre administrările tratamentului se va ajusta corespunzător și trebuie implementată o reducere a intervalului, dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se înrăutățesc;
- Nu au fost studiate intervalele de tratament mai scurte de 4 săptămâni și nu mai mult de 4 luni între injecții.

c) Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venoase retiniene (OVR)

Doza recomandată este de 6 mg (0,05 ml soluție), administrată prin injecție intravitreană la fiecare 4 săptămâni (lunar); pot fi necesare 3 sau mai multe injecții lunare consecutive.

Ulterior, *tratamentul este personalizat* printr-o strategie de extindere progresivă a intervalelor dintre administrări.

- Pe baza evaluării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice ale fiecărui pacient, intervalul dintre administrări poate fi extins prin creșteri treptate de până la 4 săptămâni
- În cazul modificării rezultatelor vizuale și/sau anatomice, intervalul dintre administrările tratamentului se va ajusta corespunzător și trebuie implementată o reducere a intervalului, dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice se înrăutățesc
- Nu au fost studiate intervalele de tratament mai scurte de 4 săptămâni și nu mai mult de 4 luni între injecții.

Trecerea de la terapii anti-VEGF la Faricimabum

Pentru pacienții care au fost tratați anterior cu medicamente anti-VEGF și fac trecerea la Faricimabum, schema de tratament poate fi diferită de cea utilizată pentru pacienții netratați anterior. Intervalele de administrare a tratamentului trebuie stabilite pe baza evaluării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice ale fiecărui pacient.

La pacienții cu rezultate vizuale și anatomice stabile, intervalele terapeutice anterioare pot fi menținute sau prelungite după prima injecție cu Faricimabum cum ar fi în cazul schemei de tratament de extindere progresivă a intervalelor. Există date limitate referitoare la trecerea la schema de tratament de extindere progresivă a intervalelor pentru o perioadă mai mare de cea de la fiecare 12 săptămâni, în perioada inițială de schimbare a tratamentului.

La pacienții cu rezultate vizuale și/sau anatomice suboptimale, tratamentul cu Faricimabum poate fi început cu 1 injecție la fiecare 4 săptămâni (lunar) pentru până la 3 doze consecutive, urmate de ajustarea intervalelor de injectare, cum ar fi în cazul schemei de tratament de extindere progresivă a intervalelor.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scurtat în mod corespunzător, în funcție de decizia medicului. Intervalul de tratament între 2 injecții nu trebuie să fie mai scurt de 1 lună.

Mod de administrare

Seringa preumplută trebuie verificată vizual înainte de administrare pentru detectarea eventualelor particule și modificări de culoare și dacă acestea sunt prezente, seringă preumplută nu trebuie utilizată.

Fiecare seringă preumplută se utilizează exclusiv pentru tratamentul unui singur ochi. Seringă preumplută conține un surplus de soluție.

Volumul în exces trebuie eliminat înainte de injectarea dozei recomandate. Injectarea întregului volum al seringii preumplute poate duce la supradozaj. Pentru a elimina bulele de aer din seringă împreună cu volumul în exces de medicament, se va împinge lent tija pistonului până când marginea inferioară a acoperișului dopului din cauciuc să se alinieze cu gradajul pentru doza de 0,05 ml.

Acul pentru injectare dotat cu filtru (inclus în ambalaj) trebuie introdus la 3,5 - 4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitreana, în direcția centrului globului ocular, evitându-se meridianul orizontal. Volumul de 0,05 ml se va injecta apoi lent; pentru injecțiile ulterioare se va utiliza o altă zonă sclerală.

După injectare, orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Durata tratamentului:

Acest medicament este indicat pentru tratamentul pe termen lung.

V. Monitorizarea tratamentului

În perioada imediat ulterioară injectării intravitreene, pacienții trebuie monitorizați adecvat pentru o eventuală creștere a presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită/inflamație oculară (de exemplu, pierdere a vederii, durere oculară, roșeață oculară, fotofobie, vedere încețoșată). Nu este necesară monitorizarea între administrări. Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Dacă rezultatele vizuale și/sau anatomice indică faptul că pacientul nu obține niciun beneficiu prin continuarea tratamentului, administrarea trebuie întreruptă.

În administrarea de tratamente intravitreene cu medicamente anti-VEGF, administrarea dozei trebuie întreruptă în cazul pacienților:

- Cu dezlipiri regmatogenede retină, perforații maculare în stadiul 3 sau 4, ruptură de retină. Tratamentul nu trebuie reluat decât după remedierea adecvată a acestora.
- Cu scăderi ale Acuității Vizuale Optim Corectate (AVOC) de ≥ 30 litere, comparativ cu ultima evaluare a acuității vizuale, corelate cu tratamentul. Tratamentul nu trebuie reluat mai devreme de momentul programat pentru administrarea dozei următoare.
- Cu presiuni intraoculare de ≥ 30 mmHg.
- Ce prezintă hemoragie subretiniană implicând centrul foveei sau dacă dimensiunea hemoragiei este $\geq 50\%$ din aria leziunii totale.
- Care sunt planificați pentru efectuarea a unei intervenții chirurgicale intraoculare cu 28 de zile înainte sau în următoarele 28 de zile.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

În cazul omiterii sau administrării cu întârziere a unei doze, pacientul trebuie să fie reevaluat de medic la următoarea vizită disponibilă și să continue administrarea în funcție de decizia medicului.

Grupe speciale de pacienți

Nu este necesară ajustarea dozelor la varstnici, pacienți cu insuficiență/hepatică.

Există doar o experiență limitată în tratamentul pacienților:

- cu DMLV, forma neovasculară (umedă) și OVR cu vârsta ≥ 85 ani
- cu EMD cu diabet tip 1 a căror valori HbA1c sunt de peste 10%
- cu retinopatie diabetică (RD) proliferativă cu risc crescut
- cu hipertensiune arterială ($\geq 140/90$ mmHg) și boală vasculară, la care se mențin intervale mai scurte de 8 săptămâni între administrări (Q8W)
- cu DMLV forma neovasculară (umedă), EMD și OVR cu infecții sistemice active.

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace pe durata tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima injecție intravitreană cu Faricimabum.

Faricimabum nu trebuie utilizat pe perioada sarcinii și alăptării cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește posibilul risc pentru făt.

Efecte secundare

Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate au fost cataracta (10%), hemoragia conjunctivală (7%), dezlipirea de corp vitros (4%), creșterea PIO (4%), flocoanele intravitreene (4%), durerea oculară (3%) și ruptura epiteliului pigmentar al retinei (doar DMLV forma neovasculară (umedă)) (3%).

Cele mai grave reacții adverse au fost uveita (0,5%), endoftalmita (0,4%), vitrita (0,4%), ruptura de retină (0,2%), dzlipiere regmatogenă a retinei (0,1%) și cataracta traumatică ($< 0,1\%$) .

VI. Medici Prescriptori

Tratamentul se inițiază și se continuă de către medicul din specialitatea de oftalmologie.”

6. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 428 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 429, cod (R01AD58): DCI COMBINAȚII (AZELASTINUM + FLUTICASONUM) cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 429, cod (R01AD58): DCI COMBINAȚII (AZELASTINUM + FLUTICASONUM)

I. Indicația terapeutică

Ameliorarea simptomelor de rinită alergică sezonieră și perenă moderate până la severe la pacienții la care monoterapia cu antihistaminice intranazale sau cu corticosteroizi intranazali nu este considerată suficientă.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

Încadrarea pacientului se realizează pe baza clasificării ghidului ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), care stratifică rinita alergică după durata simptomelor în intermitentă (< 4 zile/săptămână sau < 4 săptămâni consecutive) și persistentă (≥ 4 zile/săptămână și ≥ 4 săptămâni consecutive) și după severitate - ușoară (fără afectarea somnului, activităților zilnice, școlare/profesionale) și moderat-severă (cu impact semnificativ asupra somnului, activităților cotidiene, școlare/profesionale sau calității vieții).

Criteriile de includere în tratament sunt:

1. Pacienți cu vârsta de minimum 12 ani (adulți și adolescenți);
și
2. Diagnostic confirmat de rinită alergică sezonieră sau perenă (intermitentă sau persistentă conform ARIA):
 - cu simptome moderate până la severe, cu sau fără simptome oculare asociate;
 - și
 - cu răspuns clinic insuficient sau considerat necorespunzător la monoterapia cu antihistaminic intranazal sau cu corticosteroid intranazal administrat anterior
3. Absența contraindicațiilor și a criteriilor de excludere enumerate mai jos;

2. Criterii de excludere

- Vârsta sub 12 ani (siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă);
- Hipersensibilitate cunoscută la clorhidratul de azelastină, la propionatul de fluticazonă sau la oricare dintre excipienți (inclusiv clorura de benзалconiu)

3. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Tratament concomitent cu medicamente de tip inhibitori potenți ai citocromului P450 3A4 (inclusiv unele medicamente anti HIV: ritonavir, cobicistat și medicamente anti-micotice: ketoconazol) este de evitat, cu excepția cazurilor în care beneficiul administrării depășește riscul de reacții adverse corticosteroide sistemice, când este necesară o monitorizare îndeaproape a pacientului.
- Pot apărea reacții adverse sistemice după utilizarea corticosteroizilor intranazali în doze mai mari decât cele recomandate, pentru perioade îndelungate. Potențialele reacții adverse sistemice pot include sindromul Cushing, caracteristici Cushingoide, supresia corticosuprarenalei, retard de

creștere la copii și adolescenți, glaucom și mult mai rar un spectru de reacții psihologice sau comportamentale incluzând hiperactivitate psihomotorie, tulburări de somn, anxietate, depresie sau agresiune (în special la copii și adolescenți).

- Este necesară o atentă monitorizare la pacienții cu modificări de vedere sau la pacienții cu istoric de presiune intraoculară crescută, glaucom și/ sau cataractă
- Este necesară o atentă monitorizare la pacienți cu tuberculoză activă, cu orice tip de infecție netratată la nivelul căilor respiratorii nazale sau cu intervenție chirurgicală ori traumatism recent la nivelul nasului sau cavității bucale, cu excepția situațiilor în care beneficiul terapeutic depășește riscurile posibile (decizie individualizată a medicului curant);
- În sarcină și alăptare utilizarea este permisă doar dacă beneficiile potențiale justifică riscul potențial asupra fătului, respectiv asupra nou-născutului/copilului (nu există date clinice suficiente)
- În cazul pacienților cu boala hepatică severă se recomandă prudență, existând risc crescut de expunere sistemică la fluticazonă (nu există date clinice suficiente);

III. Tratament

Doze și mod de administrare

Adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste): câte o acționare (o doză) în fiecare fosă nazală, de două ori pe zi (dimineața și seara).

Vârstnici: nu este necesară ajustarea dozei la această categorie de pacienți.

Copii cu vârsta sub 12 ani: nu se recomandă utilizarea, siguranța și eficacitatea nefiind stabilite la această grupă de vârstă.

Insuficiență renală și hepatică: nu există date privind experiența clinică la aceste categorii de pacienți; se recomandă prudență, în special în insuficiența hepatică severă.

Administrarea este exclusiv intranasală. Flaconul trebuie agitat ușor timp de aproximativ 5 secunde înainte de fiecare utilizare. Înaintea primei utilizări, dispozitivul trebuie amorsat prin acționarea pompei de 6 ori; dacă produsul nu a fost folosit mai mult de 7 zile, se reamorsează printr-o singură acționare. Pulverizarea se face după suflarea nasului, câte o dată în fiecare nară, cu capul ușor aplecat în jos (nu pe spate, pentru a evita apariția gustului neplăcut/disgeuziei).

Perioada de tratament

Combinații (azelastinum + fluticasonum) spray nazal este adecvat pentru administrare de lungă durată. Durata tratamentului trebuie să corespundă perioadei de expunere alergenică. Utilizarea regulată este esențială pentru obținerea beneficiului terapeutic complet.

Ajustarea dozelor

Doza de fluticazonă trebuie redusă, dacă este posibil, la cea mai mică doză la care se menține un control eficient al simptomelor de rinită. Nu au fost testate clinic doze mai mari decât cele recomandate. La pacienții cu tratamente concomitente ce conțin corticosteroizi, trebuie luată în considerare încărcarea sistemică totală cu corticosteroizi.

Precauții speciale pentru utilizare

- Evitarea asocierii cu ritonavir sau alți inhibitori potenți ai CYP3A4 (risc de efecte corticosteroide sistemice, inclusiv sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală);
- Monitorizarea regulată a creșterii la copii și adolescenți aflați în tratament prelungit cu corticosteroizi intranasali; dacă se observă încetinirea creșterii, se recomandă reevaluarea terapiei;

- Trimitere către evaluare oftalmologică în cazul apariției tulburărilor de vedere (vedere încetoșată) sau la pacienții cu antecedente de presiune intraoculară crescută, glaucom și/sau cataractă;
- Precauție deosebită la trecerea pacienților de pe tratament cu corticosteroizi sistemici pe tratament cu Combinații (azelastinum + fluticasonum), dacă există suspiciunea unei afectări a funcției corticosuprarenale;
- Atenție la utilizarea concomitentă cu sedative, alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos central sau alcool, datorită riscului de amplificare a efectului sedativ al azelastinei;
- Produsul conține clorură de benзалconiu; utilizarea de lungă durată poate determina edem al mucoasei nazale;
- Se va evita contactul cu ochii în timpul administrării.

IV. Monitorizarea tratamentului / Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

- Evaluarea clinică periodică a simptomelor nazale și, dacă este cazul, a simptomelor oculare asociate la inițierea tratamentului și ulterior periodic (de exemplu, la 2–4 săptămâni, apoi în funcție de evoluție);
- Evaluarea controlului simptomelor de rinită alergică pe baza scorului VAS la care controlat: VAS < 2, parțial controlat: VAS între 2-5, necontrolat: VAS între 5-10;
- Monitorizarea creșterii staturale la copii > 12 ani și adolescenți în tratament de lungă durată;
- Monitorizare oftalmologică periodică la pacienții cu factori de risc sau la apariția simptomelor vizuale;
- Monitorizarea funcției corticosuprarenale (de exemplu, prin dozarea cortizolului plasmatic) în cazul suspiciunii de supradozaj sau utilizare prelungită a unor doze mai mari decât cele recomandate;
- Evaluarea și raportarea reacțiilor adverse, în special a celor sistemice (sindrom Cushing, supresie corticosuprarenală), locale (epistaxis, disconfort nazal, perforație de sept nazal, ulcerații nazale) sau de hipersensibilitate (reacții anafilactice, angioedem, bronhospasm).

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Absența răspunsului terapeutic după o perioadă rezonabilă de utilizare corectă și constantă a tratamentului;
- Apariția reacțiilor de hipersensibilitate severă (reacții anafilactice, angioedem la nivelul feței sau limbii, bronhospasm);
- Apariția reacțiilor adverse sistemice semnificative asociate corticoterapiei nazale (sindrom Cushing, supresie corticosuprarenală semnificativă clinic);
- Apariția perforației de sept nazal sau a ulcerațiilor nazale severe;
- Încetinirea semnificativă a creșterii la copii/adolescenți, fără ameliorare după reducerea dozei;
- Încheierea perioadei de expunere alergenica (în cazul rinitei alergice sezoniere);
- Intoleranță sau reacții adverse care nu justifică continuarea raportului beneficiu/risc, la decizia medicului curant;
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul.

VI. Prescriptori

Inițierea tratamentului se face de către medici de specialitate alergologie, otorinolaringologie (ORL), pneumologie sau pediatrie în urma stabilirii diagnosticului de rinită alergică sezonieră/perenă moderată-severă și a confirmării criteriilor de includere. Continuarea tratamentului se poate face de către medicul de familie, pe baza scrisorii medicale/recomandării medicului specialist, cu reevaluare periodică conform criteriilor de monitorizare de mai sus.”

7. La anexa nr. 2, în tabel, poziția 9 se modifică și va avea următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
9	J05AP	HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

8. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)

DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)

I. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (FO – F3)

1. Criterii de includere

- Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3
- Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentați) cu peg-interferon + Ribavirină – cu fibroză F0, F1 și F2, F3
- Pacienți cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase).
- Pacienți cu coinfectie VHB-VHC - Pacienții cu coinfectie VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu intrunește 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
- Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potențial curativ (resecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice
- Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

- Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin
 - Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*sau
 - Testul FIB-4
 - 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 și prin una din celelalte metode

* În cazul în care FIB-4 este peste 1,30 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament și alegerea schemei terapeutice și a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absența 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.

- b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . (se ia în considerare și o determinare anterioară (maxim 12 luni)
- c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.
- d) Transaminazele serice (ALT, AST)
- e) Hemograma
- f) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);
- g) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)
- h) ecografie abdominală

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Comorbiditățile extra-hepatice severe care implică o durată de viață limitată
- b) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. **Epclusa:** 1 cp/pe zi cu sau fără alimente
sau
2. **Maviret:** 3 cp/odată pe zi cu alimente

5. Durata tratamentului (săptămâni):

Pacienții naivi și experimentați

- **EPCLUSA** – 12 săptămâni
- **MAVIRET** – 8 săptămâni

** La pacienții experimentați cu genotip 3 identificat tratamentul cu MAVIRET se efectuează 16 săptămâni*

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs și 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

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

b) Eșec terapeutic:

ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Brașov, Buzău, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Iași, Mureș, Prahova, Satu-Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea, și CAS AOPSNAJ.

II. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ – scor Child – Pugh A

1. Criterii de includere

- a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroză F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
- b) Pacienți experimentați (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon +Ribavirină) cu F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).

Pacienții cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase, cei care monitorizează și terapia antiretrovirală a pacienților cu infecție HIV).

- c) Pacienții cu coinfecție VHC-VHB

Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește 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.

- d) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potențial curativ (rezecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice, conform RCP produs.
- e) Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

- a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:

- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)* sau
- Testul FIB-4
- 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 și prin una din celelalte metode

* În cazul în care FIB-4 este în intervalul 1,30-3,25 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament și alegerea schemei terapeutice și a duratei optime a acesteia.

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,imagic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

- b) ARN-VHC (peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia în considerare și o determinare anterioară (maxim 12 luni)
- c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.
- d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
- e) Hemograma
- f) Albumina serică
- g) Bilirubina
- h) TP (INR)
- i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
- j) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);
- k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)
- l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
- m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
- n) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).
- o) Genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **și în funcție de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată.**

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte
- b) Comorbiditățile extra-hepatice care implică o durată de viață limitată

- c) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. **Epclusa:** 1cp/zi cu sau fără alimente
sau
2. **Maviret:** 3 cp/odată pe zi cu alimente

5. Durata tratamentului (săptămâni):

a) Pacienții naivi

- **EPCLUSA** – 12 săptămâni
- **MAVIRET** – 8 săptămâni

* Pentru EPCLUSA trebuie luată în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

b) Pacienții experimentați:

- **EPCLUSA** – 12 săptămâni
- **MAVIRET** – 12 săptămâni

* Pacienții experimentați cu genotip 3 identificat trebuie tratați cu MAVIRET 16 săptămâni

* Pentru EPCLUSA trebuie luată în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST și analizele pe baza cărora se calculează scorul Child (F4).

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului :

Viremia cantitativă (**RVS-12**) : ARN VHC

Notă: Pacienții cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic și ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (risc de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului

a) Răspuns viral susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil sau sub limita de cuantificare a laboratorului la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

b) Eșec terapeutic:

ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Brașov, Buzău, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Iași, Mureș, Prahova, Satu-Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea, și CAS AOPSNAJ

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENȚI ADULȚI INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATITIC C

A. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) și pacienți cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente

- **Epclusa** 1cp/zi, +RIBAVIRINA* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni** **

* La pacienții cu scor Child C se administrează initial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi și se crește progresiv în acord cu toleranța pacientului, conform RCP produs.

** la pacienții cu contraindicație sau intoleranță la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectuează 24 săptămâni

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap II.

B. Pacienți cu infecție cronică VHC și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

B.1. Pacienți cu hepatită cronică VHC fibroză F0-F3 sau ciroză compensată și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

- **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 situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante

B.2. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

- **Epclusa** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5,

Notă. La pacienții cu afectare renală severă (inclusiv hemodializa) care necesită administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind ajustarea dozei.

Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, **inițierea și monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic**, și după caz, medicul prescriptor poate recurge la consultul nefrologic dacă situația o impune, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase potențiale.

C. Pacienți cu transplant hepatic

- **Epclusa:**

- 1cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Se poate lua în considerare adaugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3.
- 1cp/zi,+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informațiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată - clasa Child B sau C).
- **Maviret** – 3 cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de 16 săptămâni la pacienții experimentați, cu genotip 3

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 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. Pacienți cu transplant renal

- **Maviret 3 cp/zi, 12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de **16 săptămâni** la pacienții experimentați cu genotip 3.

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 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. Pacienți reinfectați cu VHC

Reinfecția cu VHC se definește ca reapariția ARN VHC la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS (ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni după 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 sexuale cu parteneri multipli, necunoscuți sau contacte sexuale neprotejate (în special bărbații 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)

Având 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 reinfecției 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).

CATEGORII DE PACIENȚI PEDIATRICI - COPII ȘI ADOLESCENȚI CU VÂRSTA CUPRINSĂ ÎNTRE 3 ȘI < 18 ANI CU INFECȚIE CU VHC ELIGIBILI

1. Pentru pacienții pediatrici criteriile de includere, evaluarea pre-terapeutică, criteriile de excludere, contraindicațiile, monitorizarea tratamentului și criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 1, 2, 3, 6 și 7 de la cap I
2. Contraindicațiile specifice pentru pacienții pediatrici sunt legate de aprobarea tipul de medicație antivirală cu acțiune directă pentru vârsta pediatrică
3. Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor și ține cont de factorii de risc asociați infecției VHC.

Tratament, durata de administrare

1. Pacienți cu fibroză F0-F3 naivi și experimentați la tratamentul cu interferon și pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A naivi la tratamentul cu interferon

- COMBINAȚII SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR (**Epclusa**), **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului

Epclusa (Combinatia Sofosbuvir+ Velpatasvir) – doze conform tabelului

Greutate (kg)	SOFOSBUVIR+ VELPATASVIR
≥ 30	1 tb/zi (400mg + 100 mg) 12 săptămâni
17-30	200mg/50mg*- 12 săptămâni

*modalitatea de administrare a dozei va fi decisa de medicul prescriptor

- COMBINAȚII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (**Maviret**), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **8 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani fără ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

2. Pacienți cu ciroză hepatică compensată scor Child A experimentați la tratamentul cu interferon

- COMBINAȚII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (**Epclusa**) 1cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului de la pct. 1
- COMBINAȚII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (**Maviret**), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **12 săptămâni** pentru oricare genotip cu excepția genotipului 3; pentru pacienții adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu ciroză compensată experimentați la tratamentul cu interferon și genotip 3, 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei, **16 săptămâni**

3. Pacienți infectați VHC posttransplant hepatic,

- COMBINAȚII SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (**Epclusa**) 1cp/zi, **12 săptămâni** - pentru categoria de pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 18 ani – doze conform tabelului de la pct. 1

- COMBINAȚII GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (**Maviret**), 3 cp/zi odată pe zi în timpul mesei - pentru categoria de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, **12 săptămâni** la orice genotip cu excepția genotipului 3 și **16 săptămâni** pentru genotip 3

Pentru pacienții infectați VHC posttransplant hepatic, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

PRESCRIPTORI

Medicii pediatri cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică și medicii din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Bistrița Năsăud, Brașov, Buzău, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Giurgiu, Hunedoara, Iași, Mureș, Prahova, Satu Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea și CASAOPSNAJ.”

9. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM**¹, ANIFROLUMABUM**¹ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM**¹, ANIFROLUMABUM**¹

I. INTRODUCERE

I.1. Definiția afecțiunii. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală autoimună cronică, heterogenă, caracterizată prin pierderea persistentă a toleranței imunologice, producerea de autoanticorpi și afectare clinică multisistemică. Manifestările și severitatea bolii rezultă din interacțiunea factorilor genetici, epigenetici, hormonal, imunologici și de mediu.

I.2. Prognostic terapeutic. Progresele terapeutice au îmbunătățit substanțial supraviețuirea pacienților cu LES. Morbiditatea și mortalitatea rămân însă influențate de activitatea bolii, infecții, evenimente cardiovasculare, neoplazii și toxicitatea tratamentului, în special expunerea cumulativă la glucocorticoizi. Obiectivele actuale sunt obținerea și menținerea remisiunii sau a unei activități scăzute a bolii, prevenirea puseelor și a leziunilor ireversibile de organ, reducerea glucocorticoizilor și îmbunătățirea calității vieții.

I.3. Diagnosticul LES. Diagnosticul cert este stabilit de medicul specialist, pe baza tabloului clinic și a investigațiilor relevante. Criteriile de clasificare EULAR/ACR 2019 pot fi utilizate pentru documentarea diagnosticului, fără a înlocui judecata clinică și fără a constitui o condiție absolută de acces la tratament.

Tabel 1. Criterii de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)

Criteriu inițial			
Anticorpi antinucleari pozitivi (ANA) în antecedente			
↓			
ANA absent exclude diagnostic de LES. ANA prezent implică evaluarea criteriilor adiționale de mai jos.			
↓			
Criterii adiționale: Prezența unui criteriu cel puțin o singură dată este suficientă. Clasificarea LES necesită cel puțin 1 criteriu clinic și ≥ 10 puncte. În fiecare domeniu, se ia în considerare criteriul cu cel mai mare punctaj pentru scorul total. Nu se vor lua în considerare criteriile dacă există o cauză mai probabilă decât LES. Criteriile nu trebuie să fie prezente simultan.			
Domeniu clinic și criterii	Punctaj	Domeniu imunologic și criterii	Punctaj
Constituțional Febră	2	Anticorpi antifosfolipidici Anticorpi anti-cardiolipină SAU Anticorpi anti- $\beta 2$ glicoproteină I SAU Anticoagulant lupic	2
Hematologic Leucopenie	3	Complement C3 sau C4 scăzut	3
Trombocitopenie	4	C3 și C4 scăzut	4
Anemie hemolitică	4		
Neuro-psihiatric Delir	2	Anticorpi specifici LES Anticorpi anti-ADNdc SAU	6
Psihoză	3	Anticorpi anti-Smith	
Crize epileptice	5		
Muco-cutanat Alopecia necicatrizantă	2		
Ulcere orale	2		
Lupus cutanat subacut SAU discoid	4		
Lupus cutanat acut	6		

Seroase	
Efuziune pleurală sau pericardică	5
Pericardită acută	6
Musculo-scheletal	
Afectare articulară	6
Renal	
Proteinurie > 0.5 g / 24h	4
Biopsie renală clasă II sau nefrită lupică V	8
Biopsie renală clasă III sau nefrită lupică IV	10
Scor total:	
↓	
Clasificarea LES se realizează cu un scor de ≥ 10, dacă criteriul inițial este îndeplinit.	

Tabel 2. Definiția criteriilor de clasificare EULAR/ACR pentru LES (2019)

Criteriu	Definiție
Anticorpi antinucleari (ANA)	Pozitivi peste valoarea de referință a laboratorului
Febră	>38,3° Celsius
Leucopenie	<4 000/mm ³
Trombocitopenie	<100 000/mm ³
Anemie hemolitică	Dovezi de hemoliză, cum ar fi reticulocitoză, haptoglobină scăzută, bilirubină indirectă crescută, LDH crescut și test Coombs pozitiv (antiglobulină directă)
Delir	Caracterizat prin (1) modificarea conștienței sau a nivelului de excitare cu capacitate redusă de concentrare, și (2) dezvoltarea simptomelor în câteva ore până la <2 zile, și (3) fluctuația simptomelor pe parcursul zilei, și (4) fie (4a) alterare cognitivă acută/subacută (de exemplu deficit de memorie sau dezorientare), sau (4b) modificare a comportamentului, a dispoziției, sau a afectului (de exemplu neliniște, inversarea ciclului somn/ veghe)
Psihoză	Caracterizată prin (1) tulburări iluzionale și/ sau halucinații fără conștientizare și (2) absența delirului
Criză epileptică	Convulsii primare generalizate sau convulsii parțiale/ focale
Alopecia necicatrizantă	Observată de un medic*
Ulcere orale	Observate de un medic*
Lupus cutanat subacut SAU discoid	Lupus eritematos cutanat subacut observat de un medic*: erupție cutanată anulară sau papuloscuamoasă (psoriaziformă), de obicei fotodistribuită. Lupus eritematos discoid observat de un medic*: leziuni cutanate eritemato-violacee, cu modificări secundare de cicatrizare atrofică, depigmentare, adesea hiperkeratoză foliculară/ obturarea foliculilor (scalp), care duc la alopecie cicatrizantă a scalpului. Modificările sunt prezente la biopsie. Lupus cutanat subacut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Lupus discoid: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular și/ sau perianexiale. La nivelul scalpului, pot fi prezente dopuri de keratină foliculare. În leziunile de lungă durată, pot fi observate depuneri de mucină și îngroșarea membranei bazale.
Lupus cutanat acut	Rash malar sau rash generalizat maculopapular observat de un medic*. Dacă se efectuează biopsie, trebuie să fie prezente modificări tipice. Lupus cutanat acut: dermatită de interfață vacuolară, constând într-un infiltrat limfohistiocitar perivascular, adesea cu mucină dermică. Infiltrat perivascular neutrofilic poate fi prezent la debut.
Efuziune pleurală sau pericardică	Documentată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN) a efuziunii pleurale sau pericardice, sau ambele
Pericardită acută	Cel puțin 2 criterii din: (1) durere pericardică tipică (ascuțită, se agravează la inspirație, ameliorată în poziția aplecat spre înainte), (2) frecare pericardică, (3) EKG cu supradenivelare ST sau depresie PR, (4) efuziune pericardică nouă sau agravată observată imagistic (ecografie, radiografie, CT, RMN).

Afectare articulară	Oricare dintre (1) sinovită a cel puțin 2 articulații caracterizate clinic prin tumefacție sau lichid intra-articular SAU (2) artralgie în cel puțin 2 articulații cu redoare matinală de cel puțin 30 minute.
Proteinurie >0,5g/ 24h	Proteinurie >0,5g/ 24h sau raport proteine/creatinină în urină.
Nefrită lupică clasă II sau V conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	Clasă II: Nefrită lupică mezangială proliferativă: hiper celularitate mezangială, orice grad de afectare sau expansiunea matricei mezangiale, cu depozite imune mezangiale, vizibilă prin microscopie optică . Cu depozite subepiteliale sau subendoteliale izolate, care pot fi vizibile prin imunofluorescență sau microscopie electronică, dar nu prin microscopie optică. Clasă V: Nefrită lupică membranoasă: depozite imune subepiteliale globale sau segmentale, sau sechelele lor morfologice, cu sau fără alterări mezangiale, observabile prin microscopie optica și prin imunofluorescență sau microscopie electronică.
Nefrită lupică clasă III sau IV conform biopsiei renale, clasificarea ISN/RPS 2003	Clasă III: Nefrită lupică focală: Glomerulonefrită activă sau inactivă, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează <50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale focale, cu sau fără alterare mezangială. Clasă IV: Nefrită lupică difuză: Glomerulonefrită activă sau inactivă difuză, segmentală sau globală, endo- sau extracapilară, care afectează ≥50% din glomeruli, în mod uzual cu depozite imune subendoteliale difuze, cu sau fără alterare mezangială. Această clasă include cazuri cu depozite subendoteliale difuze cu aspect ‘anse de sârmă’, dar cu proliferare glomerulară minimă spre absentă.

*Poate fi observat la examen clinic sau dovadă fotografică.

II. MANAGEMENTUL LES

Tratamentul LES, evaluarea activității bolii, criterii de includere/excludere și schema terapeutică pentru tratamentul cu belimumabum, anifrolumabum.

Managementul pacientului cu lupus eritematos sistemic (LES) trebuie orientat conform strategiei „treat-to-target”, având ca obiectiv terapeutic obținerea și menținerea remisiunii, definită conform criteriilor DORIS, sau, atunci când remisiunea nu este posibilă, atingerea unei stări de activitate scăzută a bolii – Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). Aceste obiective terapeutice sunt validate și sunt asociate cu reducerea riscului de pusee, a acumulării leziunilor ireversibile de organ și îmbunătățirea prognosticului pe termen lung.

În conformitate cu recomandările EULAR 2023, activitatea bolii trebuie evaluată la fiecare vizită medicală, (de ex. SLEDAI-2K- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000), iar afectarea ireversibilă de organ trebuie monitorizată cel puțin anual (de ex. SDI - **SLICC/ACR Damage Index**). Diagnosticul precoce al LES (incluzând evaluarea serologică), screeningul periodic pentru afectarea de organ (în special afectarea renală), inițierea promptă a tratamentului cu scopul atingerii remisiunii (sau LLDAS - dacă remisiunea nu este posibilă) și aderența strictă la tratament sunt elemente esențiale pentru prevenirea puseelor și a leziunilor de organ, pentru îmbunătățirea prognosticului și pentru creșterea calității vieții pacienților.

Remisiunea în LES – definiția DORIS 2021

Remisiunea în LES, conform definiției DORIS 2021, este definită prin îndeplinirea simultană a următoarelor criterii:

- SLEDAI clinic (cSLEDAI)= 0, respectiv absența activității clinice a bolii, indiferent de statusul serologic
- Evaluarea globală a bolii de către medic – PGA <0,5, pe o scală de la 0 la 3;
- Tratament cu antimalarice, glucocorticoizi în doză mică (prednisolon ≤5 mg/zi)
- și/sau imunosupresoare stabile, inclusiv terapii biologice.

LLDAS conform EULAR 2023

EULAR 2023 menționează că, atunci când remisiunea nu poate fi atinsă, o țintă terapeutică acceptabilă este obținerea activității scăzute a bolii - Lupus Low Disease Activity State – LLDAS, definită prin îndeplinirea simultană a următoarelor criterii:

- SLEDAI-2K ≤ 4 , cu absența activității în sistemele majore de organ (inclusiv afectarea renală, a sistemului nervos central, cardiopulmonară, vasculitică sau febră) și absența anemiei hemolitice sau a activității gastrointestinale;
- absența manifestărilor noi de activitate lupică față de evaluarea precedentă, conform SLEDAI-2K;
- PGA ≤ 1 , pe scala 0–3;
- doză curentă de glucocorticoizi $\leq 7,5$ mg/zi echivalent prednison; separat de definiția LLDAS, ținta terapeutică actuală pentru tratamentul cronic este ≤ 5 mg/zi și, dacă este posibil, retragerea completă;
- tratament de întreținere cu doze standard, bine tolerate, de imunosupresoare și/sau terapii biologice aprobate

II.1. Tratamentul LES. Tratamentul pacienților cu LES implică terapia puseelor de boală, cu realizarea pe cât posibil a celui mai scăzut nivel de activitate a bolii și astfel prevenirea leziunilor de organ; în plus, reducerea toxicității medicamentelor utilizate în tratamentul bolii este foarte importantă. Tratamentul LES este individualizat în funcție de forma clinică de boală, de nivelul de activitate a suferinței, de prezența leziunilor de organ, de asocierea comorbidităților și complicațiilor legate de boală și de tratament. Tratamentul LES implică măsuri generale și terapii medicamentoase. Pentru pacienții pediatrici cu LES diagnosticul și evaluarea bolii, recomandările de tratament, dozele și schemele terapeutice vor fi adaptate acestei categorii de pacienți; interpretarea testelor de laborator va ține cont de valorile normale ajustate funcție de vârstă.

II.1.1. Măsuri generale și monitorizare:

- evitarea expunerii la radiații ultraviolete, folosirea cremelor cu factor de protecție solară de peste 30;
- evitarea creșterii fotosensibilității prin alimente sau medicamente (sulfamide, tetraciline, chinolone);
- dietă echilibrată cu restricții adaptate terapiei sau perturbărilor metabolice (hiposodată, hipolipemiantă, hipoglicemică etc.);
- educația pacientului, decizia partajată, evaluarea și susținerea aderenței, activitate fizică adaptată, precum și evaluarea fatigabilității și a sănătății psihice;
- prevenirea riscului cardiovascular: renunțarea la fumat, controlul tensiunii arteriale, greutatea, glicemiei și lipidelor, cu evaluarea individuală a riscului și aplicarea ghidurilor cardiovasculare generale, considerând LES un factor suplimentar de risc;
- prevenirea osteoporozei: utilizarea dozei minime eficiente de glucocorticoizi și, când este posibil, retragerea acestora; aportul de calciu și suplimentarea vitaminei D se individualizează în funcție de aport, calcemie, funcția renală și statusul vitaminei D. Indicația tratamentului antiosteoporotic se stabilește prin evaluarea riscului de fractură, incluzând vârsta, statusul menopauzal, antecedentele de fractură, DEXA și doza/durata glucocorticoizilor, conform ghidurilor privind osteoporoza indusă de glucocorticoizi;
- prevenirea infecțiilor: indicația profilaxiei pentru Pneumocystis jirovecii se individualizează în funcție de intensitatea și combinația imunosupresiei, doza de glucocorticoizi, limfopenie, vârstă, afectarea pulmonară și alți factori de risc. Vegetațiile Libman–Sacks nu reprezintă automat indicație pentru profilaxia antibiotică a endocarditei; situația se evaluează împreună cu cardiologul și/sau specialistul în boli infecțioase;
- imunizarea: se recomandă vaccinarea antigripală, antipneumococică, anti-COVID-19 și, după caz, vaccinarea anti-herpes zoster cu vaccin recombinant, anti-HPV și anti-hepatită B,

conform recomandărilor naționale, vârstei, factorilor individuali de risc și tratamentului planificat. Vaccinurile vii se evită atunci când gradul de imunosupresie sau tratamentul administrat le contraindică;

- sarcina trebuie planificată, de preferință după cel puțin 6 luni de boală inactivă sau stabilă, sub tratamente compatibile cu sarcina și după evaluare preconcepțională multidisciplinară;
- nefroprotecția include controlul tensiunii arteriale și blocarea sistemului renină–angiotensină–aldosteron la pacienții cu hipertensiune și/sau proteinurie. La pacienții stabili, cu proteinurie persistentă, eGFR redus sau alți factori de progresie a bolii cronice de rinichi, poate fi luată în considerare utilizarea inhibitorilor SGLT2, în funcție de profilul clinic și de recomandările actuale;
- screeningul renal periodic include măsurarea tensiunii arteriale, sumar de urină și sediment urinar, creatinină/eGFR și cuantificarea proteinuriei, inclusiv la pacienții clinic stabili;
- screening pentru neoplazii: col uterin, pulmonar, hematologic, sân, colon etc.

II.1.2. *Terapie farmacologică*

a) *Terapii medicamentoase standard utilizate în tratamentul LES:*

- **Glucocorticoizii** se utilizează ca terapie de punte, în doză minimă eficientă și pentru durata minimă necesară. În funcție de severitate și de organul afectat, pentru control rapid pot fi administrate pulsuri intravenoase de metilprednisolon 125–1000 mg/zi timp de 1–3 zile. Terapiile imunomodulatoare, imunosupresoare și/sau biologice trebuie introduse precoce atunci când sunt indicate, pentru limitarea expunerii cumulative la glucocorticoizi. Ritmul reducerii se individualizează în funcție de manifestare și răspuns; la boala controlată se urmărește atingerea unei doze ≤ 5 mg/zi echivalent prednison în aproximativ 6 luni și, ideal, retragerea completă. La pacienții pediatrici se acordă atenție particulară efectelor asupra creșterii și dezvoltării.
- **Imunomodulatoarele:**
 - **Hidroxiclorochina** este recomandată tuturor pacienților cu LES, în absența contraindicațiilor, la o doză-țintă de aproximativ 5 mg/kg greutate corporală reală/zi, de regulă fără a depăși 400 mg/zi, individualizată în funcție de riscul de puseu și de toxicitate retiniană. La pacienții pediatrici doza nu va depăși 5 mg/kg/zi. Screeningul oftalmologic se efectuează conform recomandărilor actuale: după 5 ani de tratament și apoi anual, sau anual mai precoce la pacienții cu risc crescut. La eGFR < 30 mL/min/1,73 m² poate fi necesară reducerea dozei cu aproximativ 50%, asociată cu intensificarea monitorizării retiniene.
 - **Dapsona** este o opțiune de nișă pentru anumite fenotipuri cutanate, în special lupusul bulos, după verificarea activității G6PD și cu monitorizare hematologică;
- **Imunosupresoarele** sunt indicate în formele severe de boală, cu risc vital din punct de vedere al afectării de organ, permițând reducerea activității puseului de boală cu reducerea indexului de leziuni tisulare și scăderea dozelor de glucocorticoizi în formele cortico-dependente sau cortico-rezistente.
 - **Micofenolatul mofetil** este un inhibitor de sinteză purinică, folosit ca primă intenție sau după terapie cu ciclofosamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1-3 g/zi oral iar la copii, 10mg/kg sau 600 mg/m² de două ori pe zi oral (maxim 1.5g/zi). Dintre efectele secundare sunt de menționat (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea gastrointestinală (diaree, greață, vărsături, stomatite); leucopenie cu creșterea riscului de infecții.
 - **Ciclofosfamida** este rezervată afectărilor severe de organ și nu reprezintă automat prima opțiune. În nefrita lupică activă se preferă micofenolatul sau eventual ciclofosfamida intravenoasă în doză mică, conform schemei Euro-Lupus; schema NIH în doză mare este rezervată situațiilor selectate, cu risc renal foarte înalt sau glomerulonefrită rapid progresivă. Pulsurile trimestriale pentru încă 2 ani nu mai reprezintă tratament standard de întreținere. Administrarea orală se evită de rutină din

cauza toxicității cumulative și se rezervă unor situații excepționale, argumentate. Înaintea inițierii se efectuează consilierea privind fertilitatea și se discută măsurile de prezervare, în funcție de vârstă, sex, rezerva ovariană și doza cumulativă anticipată. Monitorizarea și profilaxia toxicității se realizează conform RCP și riscului individual.

- **Azatioprina** este folosită ca primă intenție sau după puls-terapia cu ciclofosamidă. Dozele uzuale sunt de 1-2,5 mg/kg corp/zi. Se începe cu doze de 50 mg/zi care se vor crește progresiv (cu 25-50 mg/săptămână), doza maximă nedepășind 200 mg/zi. Efectul imunosupresor se instalează în câteva săptămâni. Efectele secundare de luat în considerare sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): intoleranța digestivă; toxicitate hepatică (creșteri de transaminaze hepatice, uneori sindrom colestatic sever); reacții pancreatice; supresie medulară cu creșterea riscului de infecții; creșterea riscului de neoplazii, mai ales limfoame; în funcție de terenul genetic uneori poate induce un sindrom de hipersensibilizare acută cu rash, febră, insuficiență renală acută, pancreatită, hepatită și anemie severă.
- **Metotrexatul** poate fi utilizat în activitatea musculoscheletală sau cutanată ușoară-moderată, ca agent de economisire a glucocorticoizilor; doza uzuală este 10–25 mg/săptămână, adaptată pacientului și recomandărilor aplicabile.
- **Leflunomida** poate fi luată în considerare numai ca alternativă selectivă la adult, în special pentru manifestări articulare, recunoscând nivelul limitat al dovezilor.
- **Inhibitorii de calcineurina. Ciclosporina A** acționează prin inhibarea activității limfocitelor T, fiind folosită de elecție pentru tratamentul nefritei membranoase. Dozele uzuale variază între 2,5-5 mg/kg corp/zi, la copil fără a se depăși dozele recomandate la adulți. Efectul imunosupresor se instalează după 2-3 luni de tratament. Efectele secundare uzuale sunt (a se vedea și rezumatul caracteristicilor produsului): toxicitatea renală; hipertensiune arterială; toxicitatea hepatică; manifestări cutaneo-mucoase (rash, hirsutism, hiperplazie gingivală, ginecomastie); manifestări neurologice (crize epileptiforme, tremor).
- **Inhibitorii de calcineurină – tacrolimus.** Tacrolimusul poate fi utilizat în nefrita lupică activă, de regulă în asociere cu micofenolatul și glucocorticoizii („terapie multitarget”), mai ales la pacienții cu clase proliferative III/IV ± V, proteinurie importantă sau componentă membranoasă/podocitară, precum și în nefrita clasa V cu sindrom nefrotic. Este preferabil la pacienții cu funcție renală relativ păstrată și poate determina o reducere rapidă a proteinuriei, inclusiv prin efect antiproteinuric direct; de aceea, scăderea precoce a proteinuriei trebuie interpretată împreună cu funcția renală și activitatea imunologică. Doza se individualizează, uzual 0,05–0,10 mg/kg/zi în două prize, cu ajustare în funcție de concentrația reziduală, răspuns și tolerabilitate. Sunt necesare monitorizarea tensiunii arteriale, creatininei/eGFR, potasiului, magneziului, glicemiei și a concentrației sanguine de tacrolimus, precum și evaluarea interacțiunilor medicamentoase mediate prin CYP3A4. Principalele riscuri sunt nefrotoxicitatea, hipertensiunea arterială, hiperkaliemia, neurotoxicitatea și diabetul; utilizarea necesită prudență în insuficiența renală avansată. Tacrolimusul nu trebuie întrerupt brusc după obținerea răspunsului, ci redus progresiv, din cauza riscului de recădere. Poziționarea sa în terapia combinată este susținută de recomandările EULAR 2025, ACR 2024/2025 și KDIGO 2024.
- **Inhibitorii de calcineurină – voclosporina.** Voclosporina este un inhibitor de calcineurină de generație nouă, indicat la adulții cu nefrită lupică activă, în asociere cu micofenolat și glucocorticoizi, în special în clasele proliferative III/IV ± V și în clasa V cu proteinurie importantă. Doza recomandată este de **23,7 mg de două ori pe zi**, administrată la interval de aproximativ 12 ore; spre deosebire de tacrolimus, nu necesită monitorizarea concentrațiilor sanguine. Tratamentul determină o reducere rapidă a proteinuriei, inclusiv printr-un efect antiproteinuric direct, astfel încât răspunsul trebuie evaluat concomitent prin proteinurie, sediment urinar, funcție renală și parametri imunologici. eGFR trebuie determinat înaintea inițierii, la fiecare două săptămâni în prima lună și ulterior periodic; scăderea persistentă a eGFR impune

reducerea dozei sau întreruperea tratamentului conform RCP. Inițierea nu este, în general, recomandată la $eGFR \leq 45$ ml/min/1,73 m², în absența unei evaluări individuale favorabile a raportului beneficiu-risc. Sunt necesare monitorizarea tensiunii arteriale, potasiului, glicemiei și a interacțiunilor medicamentoase, în special cu inhibitorii sau inductorii CYP3A4. Principalele riscuri sunt nefrotoxicitatea, hipertensiunea arterială, hiperkaliemia și infecțiile. Necesitatea continuării trebuie reevaluată periodic, inclusiv în absența unui beneficiu terapeutic evident după aproximativ 24 de săptămâni. Poziționarea voclosporinei în terapia combinată precoce este susținută de RCP-ul european Lupkynis, EULAR 2025, ACR 2024/2025 și KDIGO 2024.

- Nefrita lupică activă: se recomandă o strategie combinată precoce, adaptată severității și disponibilității: micofenolat sau ciclofosamidă Euro-Lupus asociată cu belimumabum; micofenolat asociat cu un inhibitor de calcineurină, în special voclosporin sau tacrolimus; ori micofenolat asociat cu obinutuzumab, unde este aprobat și disponibil. Monoterapia cu micofenolat sau ciclofosamidă Euro-Lupus rămâne alternativă atunci când combinațiile nu sunt potrivite sau disponibile. Obiectivele orientative ale răspunsului renal sunt reducerea proteinuriei cu $\geq 25\%$ la 3 luni, $\geq 50\%$ la 6 luni și atingerea UPCR < 700 mg/g la 12 luni, cu menținerea sau ameliorarea funcției renale. După răspuns, tratamentul se continuă cel puțin 3 ani; retragerea poate fi discutată gradual după un răspuns renal complet, susținut, și evaluarea riscului de recădere.
- **Tratamentul simptomatic:**
 - **Antiinflamatoarele nesteroidiene** pot fi utilizate pe termen scurt pentru manifestări musculoscheletale, febră sau serozită ușoară, după evaluarea individuală a riscului renal, cardiovascular și gastrointestinal. Se utilizează cu prudență, în special la pacienții cu afectare renală sau nefrită.
 - în funcție de manifestările bolii (de exemplu tratament topic).

b) Terapii medicamentoase biologice în LES

- **Belimumabum** este un anticorp monoclonal uman IgG1 care inhibă forma solubilă BLyS/BAFF. Este indicat în asociere cu tratamentul de fond la pacienții cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi, și la adulții cu nefrită lupică activă, în general în combinație cu MMF și steroizi în scheme multitarget. Anticorpul anti-ADNc pozitiv și complementul scăzut sunt factori asociați cu o probabilitate mai mare de răspuns, dar nu reprezintă condiții biologice absolute pentru fiecare pacient eligibil.
- **Anifrolumabum** este un anticorp monoclonal uman IgG1 anti-IFNAR1, care inhibă semnalizarea interferonilor de tip I. Este indicat ca terapie asociată la adulții cu LES activ moderat-sever, în ciuda tratamentului standard; indicația nu trebuie condiționată de aceeași cerință serologică formulată pentru belimumabum.

II.2. Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru inițierea tratamentului cu belimumabum sau anifrolumabum și se face de către medicul de specialitate, utilizând indicele **SLEDAI-2K** - Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (Tabel 3). Se punctează fiecare manifestare/descriptor dacă aceasta/acesta este prezent(ă) la momentul vizitei sau în cele 30 de zile anterioare evaluării. Scorul total SLEDAI-2K reprezintă suma punctajelor aferente fiecărei manifestări și variază între 0 -105, cu următoarea semnificație:

- 0: fără activitate a bolii/boală inactivă;
- 1-5: activitate ușoară;
- 6-10: activitate moderată;
- 11-19: activitate intensă;
- ≥ 20 : activitate foarte intensă.

Pentru evaluarea puseelor de activitate a LES („flare”), medicul de specialitate utilizează indicele SELENA-SLEDAI FI („Safety of Estrogens in Lupus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index Flare Index”) prezentat în Tabelul 4. Acest indice necesită și evaluarea subiectivă a medicului. În acest sens, pentru evaluarea activității bolii, medicul de specialitate utilizează PGA („Physician Global Assessment”), care este o scală analogă vizuală cu 4 puncte (Figura 1): 0 reprezintă absența bolii; 1 reprezintă boală cu activitate ușoară; 2 reprezintă boală cu activitate moderată; 3 reprezintă boală cu activitate severă.

Figura 1. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA)

La această evaluare, activitatea LES este:



Instrucțiuni: în funcție de opinia dumneavoastră, bifați nivelul activității bolii prin marcarea unui semn pe linia de deasupra care are 12 cm; pentru a afla valoarea PGA, măsurați de la 0 până la marcajul dumneavoastră și împărțiți această valoare la 4.

Tabel 3. Indexul de activitate SLEDAI-2K pentru LES

	<i>definiție</i>	<i>scor</i>
crize epileptice	debut recent, se exclud cauzele metabolice, infecțioase sau medicamentoase.	8
psihoză	afectarea capacității de a funcționa în activitatea normală din cauza tulburării severe în percepția realității. Include: halucinații, incoerență, asociații marcat imprecise, conținut săracit al gândirii, gândire marcat illogică, comportament bizar, catatonie sau dezorganizat. Se exclud uremia și cauzele medicamentoase.	8
sindrom organic cerebral	funcție mentală alterată cu afectarea orientării, memoriei sau a altor funcții intelectuale, cu debut rapid și caracteristici clinice fluctuante, incapacitate de a menține atenția asupra mediului, plus cel puțin 2 din următoarele: tulburări de percepție, vorbire incoerentă, insomnie sau somnolență diurnă, creșterea sau scăderea activității psihomotorii. Se exclud cauzele metabolice, infecțioase sau medicamentoase.	8
afectare vizuală	modificări retiniene de lupus. Include: corpi citoizi, hemoragii retiniene, exudat seros sau hemoragii coroidiene, nevrită optică. Se exclud hipertensiunea arterială, infecția sau cauzele medicamentoase.	8
afectarea nervilor cranieni	neuropatie senzitivă sau motorie a unui nerv cranian, cu debut recent. Include vertijul din cadrul bolii.	8
cefalee lupică	cefalee severă, persistentă: poate fi migrenoasă, dar trebuie să fie neresponsivă la analgezice opiacee.	8
AVC	Debut recent al unui sau mai multor accidente vasculare cerebrale. Se exclude arterioscleroza	8
vasculită	ulcerații, gangrenă, noduli dureroși ai degetelor, infarcte periunghiale, hemoragie subunghială „în așchie” SAU vasculită confirmată prin biopsie sau prin angiogramă.	8
Artrită	cel puțin 2 articulații cu durere și semne de inflamație (durere la examinare, tumefacție sau lichid articular).	4
miozită	durere sau slăbiciune a musculaturii proximale asociate cu nivele crescute de CK/aldolaza SAU modificări electromiografice de afectare musculară SAU miozită confirmată prin biopsie musculară.	4
cilindri urinari	cilindri hematici, granulari sau eritrocitari.	4

hematurie	> 5 eritrocite/câmp microscopic. Se exclud litiază, infecțiile, alte cauze.	4
proteinurie	> 0,5 g/24 de ore	4
Piurie	> 5 leucocite/câmp microscopic. Se exclude infecția.	4
Rash	rash lupic inflamator	2
alopecie	cădere anormală a părului, localizată sau difuză.	2
ulceratii mucoase	ulceratii nazale sau orale	2
pleurită	Durere toracică pleuritică asociată cu frecătură pleurală sau revărsat pleural ori îngroșare pleurală	2
pericardită	Durere pericardică asociată cu cel puțin una dintre următoarele: frecătură pericardică, revărsat pericardic sau confirmare prin electrocardiogramă ori ecocardiografie.	2
complement scăzut	scăderea nivelului de CH50, C3 sau C4 sub nivelul de referință al laboratorului	2
creșterea legării ADN	Creșterea legării ADN prin testul Farr peste intervalul normal al laboratorului care efectuează testarea	2
febră	temperatură > 38° C în absența infecției.	1
trombocitopenie	< 100000/mm ³ se exclud cauzele medicamentoase	1
leucopenie	< 3000/mm ³ se exclud cauzele medicamentoase.	1

Tabel 4. Indexul de puseu de boală SELANA-SLEDAI FI pentru LES

Puseu de boală ușor sau moderat (cel puțin 1 dintre domeniile de mai jos)	Puseu de boală sever (cel puțin 1 dintre domeniile de mai jos)
creșterea SLEDAI cu > 3 puncte, cu scor total < 12 puncte	creșterea SLEDAI la > 12 puncte
apariție nouă sau agravare: – lupus cutanat (lupus discoid, fotosensibilitate/rash, lupus profund (paniculită lupică), vasculită cutanată, lupus bulos); – ulcere nazo-faringiene; – pleurezie; – pericardită; – artrită; – febră în cadrul bolii.	apariție nouă sau agravare: – neuro-lupus; – vasculită; – nefrită; – miozită; – trombocite < 60000/mm³; – anemia hemolitică (hemoglobină < 7 g/dL) sau scăderea hemoglobinei cu > 3 g/dL în decursul a 2 săptămâni; manifestări care să necesite dublarea dozelor de glucocorticoizi până la doze totale > 0,5 mg/kg corp/zi sau spitalizare.
creșterea dozei dar nu peste > 0,5 mg/kg corp/zi echivalent prednison	O creștere a dozei de glucocorticoizi > 0,5 mg/kg corp/zi, echivalent prednison
adăugarea antiinflamatoarelor nesteroidiene sau a antimalaricelor de sinteză	Adăugarea imunosupresoarelor (ciclofosamidă, azatioprină, micofenolat mofetil sau metotrexat) sau spitalizare pentru LES
creșterea PGA cu ≥ 1, dar cu scor final ≤ 2,5	creșterea PGA la o valoare > 2,5

II.3. Tratamentul biologic cu belimumabum și anifrolumabum

II.3.1. Criterii de includere a pacienților cu LES în tratamentul cu belimumabum, anifrolumabum

Pentru includerea unui pacient cu LES în terapia biologică cu belimumabum sau anifrolumabum este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

- 1. vârsta** peste 18 ani pentru pacienți adulți; vârsta între 5 și 18 ani pentru pacienți pediatrici (doar Belimumabum se poate administra la pacienții pediatrici)
- 2. diagnostic cert de LES stabilit de medicul specialist;** criteriile EULAR/ACR 2019 pot susține documentarea diagnosticului, fără a constitui o condiție absolută;
- 3. LES cu activitate moderată sau severă,** de regulă **SLEDAI-2K ≥ 6** , calculat în maximum 30 de zile anterior inițierii. Pentru manifestări clinic semnificative insuficient reflectate de SLEDAI-2K, eligibilitatea poate fi documentată prin BILAG, CLASI sau evaluare organ-specifică. Hidroxiclorochina și tratamentul de fond se optimizează când sunt indicate și tolerate; perioada fixă de 12 săptămâni nu trebuie să întârzie terapia biologică la pacienții cu activitate relevantă, nefrită lupică activă, corticodependență, risc de leziune sau necesitatea reducerii rapide a glucocorticoizilor.
- 4. Corticodependența** constituie o cale alternativă de eligibilitate, nu o condiție obligatorie: imposibilitatea reducerii la ≤ 5 mg/zi echivalent prednison sau reapariția activității la tentativa de reducere, în ciuda tratamentului de fond optimizat.
- 5. Pentru belimumabum:** prezența autoanticorpilor specifici LES, conform indicației aprobate. Pentru anifrolumabum nu se impune aceeași condiție serologică restrictivă.
 - anticorpi anti-nucleari (ANA) în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
 - anticorpi anti-ADNdc în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului sau dublul limitei superioare a normalului pentru metoda ELISA);
 - anticorpi anti-Sm în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului);
- 6. Complementul scăzut și/sau anticorpii anti-ADNdc pozitivi** pot susține existența unei activități serologice înalte și probabilitatea de răspuns la belimumabum, fără a constitui criterii absolute în toate cazurile.
- 7. Evaluarea activității bolii de către medic (PGA)** de cel puțin 1 (evaluare efectuată cu maximum 30 zile înainte de indicarea terapiei cu belimumabum sau anifrolumabum).

II.3.2. Contraindicații, atenționări și situații în care dovezile sunt insuficiente

A. Inhibitor BLyS/BAFF – belimumabum

- În neurolupusul sever, dovezile sunt insuficiente; belimumabum nu este recomandat ca tratament principal și nu înlocuiește terapia de inducție adecvată. Aceasta nu reprezintă însă o contraindicație farmacologică absolută.
- Asocierea sau succesiunea cu alte terapii biologice se individualizează. Intervalul dintre tratamente se stabilește în funcție de timpul de înjumătățire, efectul farmacodinamic, riscul infecțios și urgența clinică; nu există o perioadă unică de wash-out.
- Utilizarea după terapii experimentale se evaluează individual, după aceleași principii de siguranță și interval farmacologic.
- Infecțiile active severe sau necontrolate constituie motiv de amânare a terapiei. Pentru HBV, HCV sau HIV se diferențiază infecția activă necontrolată de infecția tratată/supresată și riscul de reactivare; se solicită aviz infecțios/hepatologic și profilaxie atunci când este necesară.

- pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).
- pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.
- hipersensibilitate sau alergie la belimumabum sau la orice component din preparat.
- Sarcina și alăptarea necesită evaluare individuală beneficiu–risc, conform RCP și recomandărilor actuale de sănătate reproductivă; nu reprezintă automat o interdicție absolută.
- pacienți cu stări de imunodeficiență severă.
- administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu belimumabum sau în ultimele 30 de zile.
- În cazul unei malignități actuale sau în antecedente, decizia se individualizează împreună cu oncologul, în funcție de tipul tumorii, prognostic și statusul remisiunii; nu se aplică automat un prag universal de 5 ani.
- orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului;
- atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu belimumabum trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală; se recomandă precauție dacă belimumabum se administrează concomitent cu ciclofosfamidă.
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
- Criteriu administrativ: pierderea calității de asigurat se tratează separat de contraindicațiile medicale.
- pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienți.

B. Anticorp anti-IFNAR1 – anifrolumabum

- Eficacitatea anifrolumabum nu a fost stabilită în nefrita lupică activă severă; utilizarea nu este recomandată în această situație.
- Eficacitatea anifrolumabum nu a fost stabilită în neurolupusul sever; utilizarea nu este recomandată ca tratament principal.
- Asocierea sau succesiunea cu alte terapii biologice se individualizează; intervalul se stabilește după caracteristicile tratamentelor, riscul infecțios și urgența clinică.
- LES în cursul tratamentului cu terapii experimentale; este permisă utilizarea de anifrolumabum după perioada de wash-out.
- Pacienți cu infecție activă semnificativă din punct de vedere clinic până când infecția nu se rezolvă sau nu este tratată adecvat. Nu trebuie administrat la pacienții cu tuberculoză activă.
- Hipersensibilitate sau alergie la anifrolumabum sau la orice component din preparat.
- Nu este recomandat în timpul sarcinii, alăptării și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul posibil justifică riscul potențial.
- Pacienți cu stări de imunodeficiență severă primară.
- Administrarea vaccinurilor cu virusuri vii sau atenuate concomitent cu anifrolumabum nu este recomandată.
- În cazul unei malignități actuale sau în antecedente, decizia se individualizează împreună cu oncologul; nu se aplică automat un prag universal de 5 ani.
- Orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului.
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
- Criteriu administrativ: pierderea calității de asigurat se tratează separat de contraindicațiile medicale.

II.3.3. Criterii de continuare a terapiei cu belimumabum sau anifrolumabum

Tratamentul se continuă ulterior după primele 24 săptămâni, atâta timp cât există beneficiul terapeutic obținut la prima evaluare și nu există reacții adverse care să impună oprirea acestuia.

Pentru continuarea terapiei biologice la fiecare 24 de săptămâni trebuie documentat un răspuns clinic semnificativ printr-o combinație de criterii:

1. ameliorarea activității globale și/sau organ-specifice, de exemplu scăderea SLEDAI-2K cu ≥ 4 puncte când acest instrument reflectă adecvat fenotipul sau ameliorare relevantă prin BILAG, CLASI ori criterii organ-specifice;
2. absența agravării într-un alt organ și reducerea semnificativă a glucocorticoizilor ori atingerea dozei ≤ 5 mg/zi echivalent prednison;
3. ameliorarea evaluării globale PGA și/sau atingerea ori apropierea de remisiune/LLDAS;
4. absența puseelor severe.

Tratamentul se întrerupe în absența unui răspuns clinic semnificativ sau la apariția unor reacții adverse severe. Pentru manifestările cu răspuns lent poate fi justificată continuarea după 24 de săptămâni dacă există ameliorare parțială obiectivă, documentată, și o justificare clinică explicită.

Pentru cazurile de LES pediatric se utilizează doar criteriile aplicabile acestei categorii de pacienți.

II.3.4. Screeningul anterior inițierii terapiei cu belimumabum sau anifrolumabum

Anterior inițierii se evaluează, în funcție de pacient și tratament: hemoleucograma, funcția renală și hepatică, imunoglobulinele, riscul de tuberculoză prin anamneză și IGRA/TST, serologiile HBV și HCV, HIV în funcție de risc și politica locală, statusul vaccinal, inclusiv indicația vaccinării anti-herpes zoster înainte de anifrolumabum, precum și riscul de sarcină.

II.3.5. Administrarea tratamentului biologic

A. Inhibitor BLyS/BAFF – belimumabum

- Tratamentul cu belimumabum trebuie inițiat și supravegheat de către un medic calificat cu experiență în diagnosticarea și tratarea LES, care lucrează într-o secție/compartiment de reumatologie, medicină internă sau reumatologie pediatrică/pediatric, ce posedă dotările și personalul calificat necesare pentru supravegherea terapiei cu belimumabum.
- Belimumabum se administrează intravenos prin perfuzie pe parcursul unei perioade de 1 oră și trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Schema de doze recomandată este de 10 mg/kg corp belimumabum în zilele 0, 14 și 28, și apoi la intervale de 4 săptămâni. Premedicația, incluzând un antihistaminic în asociere sau nu cu un antipiretic, poate fi administrată înainte de perfuzia cu belimumabum.
- Administrarea belimumabum poate conduce la reacții de hipersensibilitate severe care pot pune viața în pericol și la reacții cauzate de perfuzie. Riscul cel mai mare al reacțiilor de hipersensibilitate se manifestă mai frecvent la primele 2 doze, dar el trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la belimumabum. Perfuziile cu belimumabum trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

B. Anticorp anti-IFNAR1 – anifrolumabum

- Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de către un medic cu experiență în tratarea LES.
- **Pentru administrarea intravenoasă:** doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 30 de minute, la interval de 4 săptămâni. Dacă este

omisă o perfuzie planificată, tratamentul trebuie administrat cât mai curând posibil. Trebuie menținut un interval minim de 14 zile între doze.

- **Pentru administrarea subcutanată:** doza recomandată este de 120 mg, administrată ca injecție subcutanată în fiecare săptămână, pentru tratamentul pacienților adulți cu lupus eritematos sistemic (LES) activ, moderat până la sever, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării tratamentului standard. Dacă este omisă o doză administrată subcutanat, pacientul trebuie instruit să administreze anifrolumabum imediat ce își aduce aminte. Ulterior, pacientul poate începe o schemă nouă de administrare săptămânală începând cu ziua în care doza omisă a fost administrată sau reluarea programului în ziua stabilită pentru administrare, cu condiția să fie păstrat un interval de minim 3 zile între injecții. Anifrolumabum se administrează ca injecție subcutanată la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare de 5 cm situată periombilical. Dacă un profesionist din domeniul sănătății sau o persoană care îngrijește pacientul administrează injecția, poate fi utilizată și partea superioară a brațului. Nu trebuie injectat în zone cu tegument sensibil, care prezintă contuzii, eritem sau indurații. Atunci când se injectează în aceeași regiune pacienții trebuie sfătuiți să aleagă o distanță de cel puțin 3 cm de ultimul loc de administrare.
- ***Tranziția de la o cale de administrare la alta:***
- Dacă se face tranziția unui pacient de la administrarea pe cale intravenoasă la cea subcutanată, prima injecție subcutanată trebuie administrată la aproximativ 2 săptămâni după ultima doză administrată intravenos.
- Dacă se face tranziția unui pacient de la administrarea pe cale subcutanată la cea intravenoasă, prima perfuzie intravenoasă trebuie administrată la aproximativ 3 până la 4 săptămâni după ultima doză administrată subcutanat.
- Administrarea de anifrolumabum poate determina reacții grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie. La pacienții cu istoric de reacții legate de administrarea în perfuzie, premedicația (de exemplu, un antihistaminic) poate fi administrată înainte de perfuzia cu anifrolumabum. Dacă apare o reacție gravă legată de perfuzie sau de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie), administrarea anifrolumabum trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiat un tratament adecvat.
- Anifrolumabum crește riscul infecțiilor respiratorii și al herpesului zoster, inclusiv al formelor diseminate; riscul trebuie evaluat și monitorizat, iar vaccinarea cu vaccin recombinant anti-herpes zoster se ia în considerare înaintea tratamentului, când este indicată.
- Toate reacțiile de hipersensibilitate la anifrolumabum au fost raportate la primele 6 perfuzii, dar riscul de apariție a unei astfel de reacții trebuie luat în considerație la fiecare administrare. Reacțiile de hipersensibilitate au fost predominant de intensitate ușoară până la moderată și nu au determinat întreruperea tratamentului cu anifrolumabum.
- Pacienții cu antecedente de alergii sau reacții de hipersensibilitate la medicamente pot avea un risc mai mare de reacții de hipersensibilitate la anifrolumabum. Perfuziile cu anifrolumabum trebuie administrate de către personal medical calificat instruit pentru administrarea tratamentului prin perfuzie, în centre în care sunt imediat disponibile resurse pentru gestionarea acestor reacții. Pacienții trebuie să rămână sub supraveghere clinică pentru o perioadă prelungită de timp (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

II.3.6. Prescrierea tratamentului cu belimumabum sau anifrolumabum

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, pediatrie cu competența reumatologie pediatrică sau medicină internă) 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, republicată, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/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 LES stabilit de medicul specialist, cu documentarea clinică și imunologică relevantă; criteriile EULAR/ACR 2019 pot fi utilizate ca suport;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare: preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament);
- antecedente semnificative și comorbidități;
- evaluarea activității bolii conform SLEDAI-2K și, după caz, prin BILAG, CLASI sau criterii organ-specifice;
- evaluarea activității bolii de către medic (PGA);
- evaluarea puseelor de activitate a bolii conform cu SELENA-SLEDAI FI;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- justificarea recomandării tratamentului biologic (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) pentru evaluarea globală a activității bolii de către medic (PGA) este completată direct pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru cazurile atipice sau excepțiile de la pragurile standard se recomandă avizul unui medic cu experiență în LES. Evaluarea poate fi realizată și la distanță, atunci când este necesar, pentru a evita întârzierea tratamentului.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul (pentru cazurile de LES pediatric cu părintele sau reprezentantul legal) 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 acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul (pentru cazurile de LES pediatric părintele sau reprezentantul legal) să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului (pentru cazurile de LES pediatric părintelui sau reprezentantului legal) 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 (pentru cazurile de LES pediatric de către părinte sau reprezentantul legal). Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.”