

ANEXA
MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI
la anexele nr. 1, nr. 2 și nr. 3 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale
de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021

1. La anexa nr. 1, în tabel, poziția 422 se modifică și va avea următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
422	L01FX20	DCI TREMELIMUMABUM + DCI DURVALUMABUM

2. 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)

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

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

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

Această 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 CCCSl), 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 CCCSl),
- 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, translocării 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 imaginice se poate continua terapia cu condiția unui beneficiu clinic
- Menținerea consimțământului pacientului

Tratament si 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-contragazdă, 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.”

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 341, cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 341, cod (L01EE04): DCI SELUMETINIB

I. Indicație

Selumetinib capsule, în monoterapie, este indicat la adulți, copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste, pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) simptomatice inoperabile din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

Selumetinib granule ambalate în capsule care trebuie deschise, în monoterapie, este indicat la copii cu vârste cuprinse între 1-7 ani, adolescenți, adulți și pacienți mai vârstnici cu dificultăți de înghițire pentru tratamentul neurofibroamelor plexiforme (NP) inoperabile, simptomatice din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere:

- Copii cu vârste cuprinse între 1-7 ani, adolescenți și adulți cu suprafața corporală $\geq 0.40 \text{ m}^2$
- Diagnostic de **neurofibrom plexiform (NP)**** simptomatic sau cu risc de morbiditate importantă*** inoperabil**** din neurofibromatoza de tip 1 (NF1).

** Confirmarea histologică nu este necesară în prezența unei bune caracterizări clinice și radiologice a formațiunii, dar oricând există suspiciunea unei degenerări maligne a neurofibromului plexiform

*** Copiii, adolescenții sau adulții cu cel puțin o morbiditate legată de neurofibromul plexiform (durere, deformare, impotență funcțională) SAU copii / adolescenții sau adulții fără morbiditate semnificativă clinic, însă prezentând neurofibroame cu risc de dezvoltare a morbidității – leziunile cervicale și de la nivelul extremității cefalice, care pot compromite căile aeriene, vasele mari de la acest nivel, leziunile paraspinale care pot produce mielopatii, leziunile de plexuri brahiale sau lombare care pot produce compresii ale rădăcinilor nervoase și afectare funcțională, leziunile care produc deformări semnificative (leziunile orbitale) sau care pot fi desfigurante, leziunile extremităților care produc hipertrofia membrelor și impotența funcțională, leziuni care pot deveni dureroase.

**** Prezența unui neurofibrom inoperabil este definită ca un NP care nu poate fi complet excizat chirurgical fără risc de morbiditate substanțială.

Notă.

Înainte de inițierea tratamentului:

- Pacienții trebuie să nu prezinte boli sistemice severe necontrolate
- Pacienții trebuie să aibă funcție cardiacă normală (fracția de ejeție peste limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN)) și să nu fi avut boala cardiacă în antecedente (cu afectarea FEVS sau cu insuficiența cardiacă), iar valorile tensiunii arteriale să fie normale pentru vârstă
- Pacienții trebuie să aibă numărul de neutrofile peste 1000/ μl , numărul de trombocite peste 100.000/ μl și nivelul hemoglobinei peste 9g/dl
- Pacienții trebuie să aibă nivelul TGO până în 1,5 x limita superioară a normalului și bilirubina până în 1,5 x limita superioară a normalului, cu excepția persoanelor diagnosticate cu sindrom Gilbert
- Pacienții trebuie să aibă o rată de filtrare glomerulară peste 60 ml/min/1,73 m² sau un nivel normal de creatinină conform vârstei (Tabel 1).

Tabel 1 – Nivelul normal al creatininei serice conform vârstei

Vârstă	Nivelul seric maxim al creatininei (mg/dl)
Sub 5 ani	0,8
5-10 ani	1
10-15 ani	1,2
Peste 15 ani	1,5

- Pacienții de vârstă fertilă sunt sfătuiți să folosească metode contraceptive
- Pacientele de sex feminin de vârstă fertilă trebuie să aibă test de sarcină negativ la inițiere și la controalele ulterioare
- Pacienții și aparținătorii legali trebuie să semneze consimțământul informat privind administrarea

medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.

2. Criterii de excludere:

- Refuzul pacienților și aparținătorilor legali de a semna consimțământul informat privind administrarea medicamentului, criteriile de includere, excludere și oprire a tratamentului, precum și lipsa acceptului de a se prezenta periodic la evaluările standardizate pe parcursul perioadei în care se administrează tratamentul.
- Selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă
- Insuficiența cardiacă grad III-IV NYHA
- Insuficiență hepatică severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP
- Boală sistemică severă sau necontrolată (instabilă sau necompensată respiratorie, cardiacă, hepatică, renală, infecție activă inclusiv hepatita B, C, HIV, diateze hemoragice active sau transplant renal
- Vârstă fertilă și nu se folosesc mijloace contraceptive
- Sarcină sau alăptare
- Tratament radioterapic, chimioterapic, imunologic, biologic sau tratament hormonal direcționat împotriva tumorii
- Gliom de nerv optic sau alte neoplazii ce necesită sau urmează deja tratament cu chimioterapie sau radioterapie
- Necesitatea efectuării unei intervenții chirurgicale electivă pentru neurofibrom plexiform în primele 3 luni de la inițierea tratamentului
- Afecțiuni oftalmologice precum detașare a epiteliului pigmentar retinian (RPED), retinopatie seroasă centrală (CSR) în prezent sau în antecedente, sau dacă presiunea intraoculară a venei retiniene (PIO) este în afara limitelor normale pentru copii sau glaucom necontrolat (indiferent de PIO) .
- Greață refractară și vărsături, boli gastrointestinale cronice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală) sau rezecție intestinală semnificativă care ar afecta negativ absorbția sau biodisponibilitatea medicamentului administrat oral.
- Contraindicații de efectuare a imagisticii RMN sau cei care au proteze ortopedice sau dentare ce ar interfera cu evaluarea volumetrică a neurofibromului plexiform prin imagistică RMN

III. Tratament

1. Administrare:

- Selumetinib este un preparat sub formă de :
 - Granule ambalate în capsule care trebuie deschise în concentrații de 5 mg și 7,5 mg, ***folosite doar pentru tratamentul pacienților cu vârsta cuprinsă între 1 an și mai puțin de 7 ani și la pacienți mai în vârstă cu dificultăți la înghițire***
 - Capsule, în 2 concentrații: capsule de 10 mg și capsule de 25 mg. Se pot administra la vârsta de 3 ani și peste.
- Doza recomandată de selumetinib este de 25 mg/m² din aria suprafeței corporale (ASC), administrată oral de două ori pe zi (aproximativ la fiecare 12 ore).
- Administrarea la adulți, copii și adolescenți este individualizată în funcție de ASC (mg/m²) și doza este rotunjită la doza cea mai apropiată, de 2,5, 5 mg sau 10 mg, care se poate obține (până la doza maximă de 50 mg administrată o dată). Capsulele de selumetinib de concentrații diferite pot fi combinate pentru a obține doza necesară (Tabelul 2).

Tabelul 2 – Doza recomandată (sub formă de granule sau capsule) în funcție de suprafața corporală

Aria suprafeței corporale (ASC) ^a	Doza recomandată
0,40-0,49 ^b m ²	10 mg de două ori pe zi
0,50-0,59 m ²	12,5 mg de două ori pe zi
0,60 – 0,69 m ²	15 mg de două ori pe zi
0,70 – 0,89 ^c m ²	20 mg de două ori/zi
0,90 – 1,09 m ²	25 mg de două ori/zi
1,10 – 1,29 ^d m ²	30 mg de două ori/zi
1,30 – 1,49 m ²	35 mg de două ori/zi
1,50 – 1,69 m ²	40 mg de două ori/zi
1,70 – 1,89 m ²	45 mg de două ori/zi
≥ 1,90 m ²	50 mg de două ori/zi

^a Doza recomandată sub formă de granule pentru pacienții cu suprafață corporală mai mică de 0,40 m² nu a fost stabilită.

^b În cazul pacienților care tolerează doza de 10 mg administrată de două ori pe zi se poate crește treptat doza la 12,5 mg de două ori pe zi în condiții de siguranță

^c Pentru pacienții cu ASC de 0,70 m² și mai mare, dozele de granule recomandate corespund cu recomandările privind dozele de capsule.

^d Dacă un pacient nu poate realiza trecerea la capsule atunci când obține ASC ≥ 1,29 m², atunci pacientul poate continua tratamentul cu granule.

2. Perioada de tratament:

Tratamentul cu Selumetinib trebuie continuat atât timp cât este observat beneficiul clinic sau până la progresia NP sau până la apariția unei toxicități intolerabile (peste Grad 2 – a se vedea Tabelul 4)

3. Doză omisă. Dacă este omisă o doză de Selumetinib, aceasta trebuie administrată numai dacă au rămas mai mult de 6 ore până la următoarea doză stabilită.

4. Vărsături. Dacă apar vărsături după administrarea Selumetinib, nu trebuie să se utilizeze o doză suplimentară. Pacientul trebuie să continue cu următoarea doză stabilită.

5. Modificarea dozei

Întreruperea și/sau reducerea dozei sau oprirea permanentă a administrării selumetinib pot fi necesare pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Reducerile recomandate ale dozelor sunt prezentate în Tabelul 3 și pot necesita divizarea dozei zilnice în două administrări de concentrații diferite sau administrarea tratamentului ca doză zilnică unică.

Tabelul 3 – Recomandările privind reducerea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Aria suprafeței Corporeale (ASC)	Doza inițială de Selumetinib ^a (mg/de două ori pe zi)	Prima reducere a dozei (mg/doză)		A doua reducere a dozei (mg/doză) ^b	
		Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,40 – 0,49 m ²	10	7,5	7,5	5	5
0,50 – 0,59 m ²	12,5	10	10	7,5	7,5
0,60 – 0,69 m ²	15	12,5	12,5	10	10
0,70 – 0,89 m ²	20	15	15	12,5	12,5
0,90 – 1,09 m ²	25	20	20	15	15
1,10 – 1,29 ^c m ²	30	22,5	22,5	15	15
1,30 – 1,49 m ²	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m ²	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m ²	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m ²	50	35	35	25	25

^a În funcție de suprafața corporală, conform Tabelului 2.

^b Se întrerupe permanent tratamentul la pacienții care nu pot tolera Selumetinib după două reduceri de doză.

^c Dacă un pacient nu poate realiza trecerea la capsule atunci când obține ASC ≥ 1,29 m², atunci pacientul poate continua tratamentul cu granule.

Modificările dozei pentru controlul reacțiilor adverse asociate cu acest medicament sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4 – Recomandări privind modificarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Grad CTCAE*	Modificarea recomandată a dozei
Grad 1 sau 2 (tolerabile – pot fi controlate cu tratament de suport)	Se continuă tratamentul și se monitorizează conform indicațiilor clinice
Grad 2 (intolerabile – nu pot fi controlate cu tratament de suport) sau	Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 și se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3)
Grad 3	Se întrerupe tratamentul până toxicitatea este de grad 0 sau 1 și se reduce doza cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3).
Grad 4	Se ia în considerare oprirea tratamentului

* Criterii de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCAE)

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pe baza studiilor clinice se anticipează că insuficiența renală nu va avea o influență importantă asupra expunerii la selumetinib, de aceea nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu afecțiune renală în stadiu terminal (ARST).

Insuficiență hepatică

Pe baza studiilor clinice nu este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Doza de inițiere trebuie redusă la 20 mg/m² suprafață corporală, de două ori pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (vezi Tabelul 5). Administrarea Selumetinib este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Rasa

Expunerea sistemică crescută a fost observată la subiecții adulți de rasă asiatică, deși există suprapunerea considerabilă cu subiecții din Vest, după corecția pentru greutatea corporală. Nu este recomandată nicio modificare a dozei de inițiere pentru pacienții de rasă asiatică, totuși acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția evenimentelor adverse

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Selumetinib capsule la copiii cu vârsta mai mică de 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Modificările dozei în caz de reacții adverse dependente de doza

Dacă pacientul experimentează o reacție adversă dependentă de doza se va întrerupe medicația. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului la reevaluare respectivă reacție adversă este reclasificată ca fiind cel mult de gradul 1 (vezi Tabel 4) se poate relua administrarea medicației, dar doza va fi scăzută cu 20%. Dacă la 21 de zile de la întreruperea tratamentului se constată persistența reacțiilor adverse constatate, tratamentul este oprit definitiv. Dacă sub doza redusă se constată reapariția reacțiilor adverse documentate anterior tratamentul este oprit definitiv. Pacientul va rămâne sub monitorizare până la rezoluția totală a reacțiilor adverse.

Mod de administrare

Selumetinib granule ambalate în capsule care trebuie deschise se administrează oral.

Selumetinib granule trebuie administrat cu grijă, prin deschiderea capsulelor și prin dispersarea întregului conținut pe o cantitate mică (aproximativ 1-3 lingurițe) de aliment moale (de exemplu, iaurt fin, sos de fructe, piure de fructe sau gem de fructe).

Granulele nu trebuie amestecate cu apă, lapte, piure de legume, grapefruit sau orice tip de suc, piure de fructe sau gem care conține portocală de Sevilla (portocală amară). 5 Acest medicament dispersat sau

amestecat cu alimente trebuie înghițit în maxim 30 de minute și nu trebuie păstrat pentru o administrare ulterioară. Învelișurile goale ale capsulelor Selumetinib trebuie aruncate după administrare. Acestea nu trebuie înghițite, mestecate sau dizolvate.

Imagini detaliate privind modul de administrare a granulelor sunt prezentate în prospect.

Selumetinib este disponibil și sub formă de capsule.

Pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste care pot înghiți capsule li se pot recomanda doze corespunzătoare de Selumetinib capsule

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Modificările dozei în cazul reducerii fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS): În situațiile asimptomatice cu reducerea FEVS cu ≥ 10 puncte procentuale față de momentul inițial și sub limita inferioară acceptată a valorilor normale (LIN), tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt până la rezolvare. După rezolvare, doza de selumetinib trebuie redusă cu un nivel la reluarea tratamentului (vezi Tabelul 3). La pacienții cu reducere FEVS simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4, tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic.

Modificările dozei în cazul toxicității oculare: Tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt la pacienții diagnosticați cu detașare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă, până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu un nivel la reluarea terapiei (vezi Tabelul 3). La pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă, evaluarea oftalmologică trebuie făcută la interval de 3 săptămâni până la rezolvare. La pacienții diagnosticați cu ocluzie venoasă retiniană (OVR), tratamentul cu selumetinib trebuie oprit permanent.

Ajustarea dozei pentru administrarea concomitentă cu inhibitori CYP3A4 sau CYP2C19: Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 sau CYP2C19 nu este recomandată și trebuie luați în considerare agenți alternativi. Dacă un inhibitor puternic sau moderat al CYP3A4 sau CYP2C19 trebuie administrat concomitent, reducerea recomandată a dozei de Selumetinib este după cum urmează: dacă un pacient utilizează în prezent 25 mg/m² de două ori/zi, doza se reduce la 20 mg/m² de două ori/zi. Dacă un pacient utilizează în prezent 20 mg/m² de două ori/zi, doza se reduce la 15 mg/m² de două ori/zi (Tabelul 5).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Eruptia cutanată tranzitorie (inclusiv maculopapulară și acneiformă), paronichia (panarițiu) și modificări ale firului de păr au fost raportate foarte frecvent în studiile clinice pivot. Eruptia cutanată tranzitorie pustulară, modificări ale culorii părului și xerodermia au fost mai frecvent observate la copiii mai mici (vârsta cuprinsă între 3-11 ani), iar erupția cutanată tranzitorie acneiformă a fost observată mai frecvent la copii după instalarea pubertății (vârsta cuprinsă între 12-16 ani).

Administrare suplimentară de vitamina E

Capsulele de Selumetinib conțin vitamina E: cele de 10 mg conțin 32 mg de vitamina E sub forma excipientului D-alfa tocoferil polietilenglicol 1000 succinat (TPGS), iar cele de 25 mg conțin 36 mg. Dozele mari de vitamina E pot crește riscul de hemoragie la pacienții care utilizează concomitent anticoagulante sau antiagregante plachetare (de exemplu, warfarină sau acid acetilsalicilic). Din acest motiv nu se recomandă administrarea de vitamina E concomitent cu Selumetinib. Evaluările tratamentului cu anticoagulante, inclusiv raportul internațional normalizat sau timpul de protrombină, trebuie efectuate mai frecvent pentru a detecta momentul în care sunt necesare modificările dozei de anticoagulant sau antiagregant plachetar.

Valori anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică

În timpul tratamentului cu selumetinib pot să apară valori anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică, mai ales creșteri ale AST și ALT. Valorile analizelor de laborator pentru evaluarea funcției hepatice trebuie monitorizate înainte de inițierea tratamentului cu selumetinib și cel puțin

lunar în primele 6 luni de tratament și ulterior conform indicațiilor clinice. Apariția valorilor anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică trebuie controlată prin întreruperea sau scăderea dozei sau oprirea tratamentului. (tabelul 3)

Risc de sufocare

Selumetinib este disponibil sub formă de capsule care trebuie înghițite întregi. Unii pacienți, mai ales copiii cu vârsta <6 ani, pot prezenta risc de sufocare cu capsula, din motive de dezvoltare, anatomice sau psihologice. Prin urmare, selumetinib nu trebuie administrat pacienților care nu pot sau nu vor să înghită capsula întreagă.

Femei aflate la vârsta fertilă

Nu există date privind utilizarea selumetinib la femeile gravide. Selumetinib nu este recomandat în timpul sarcinii și nici femeilor aflate la vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive. Dacă o pacientă sau partenera unui pacient care utilizează Selumetinib rămâne gravidă, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

Interacțiuni medicamentoase:

- Evaluarea tratamentului anticoagulant trebuie efectuat mai frecvent la pacienții care utilizează concomitent medicamente anticoagulante sau antiagregante plachetare
- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, claritromicină, suc de grapefruit, ketoconazol pe cale orală) sau CYP2C19 (de exemplu, ticlopidină) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.
- Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină și fluconazol) și CYP2C19 (de exemplu, omeprazol) trebuie evitată. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați atent pentru evenimente adverse și doza de selumetinib trebuie redusă.
- În cazul pacienților de sex feminin trebuie efectuat un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului și oricând există suspiciunea unei posibile sarcini.
- Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, fenitoină, rifampicină, carbamazepină, sunătoare) sau inductori moderați ai CYP3A4 cu Selumetinib trebuie evitată.
- Efectul selumetinib asupra expunerii la contraceptive orale nu a fost evaluat. Prin urmare, utilizarea unei metode contraceptive suplimentare trebuie recomandată persoanelor de sex feminine care utilizează contraceptive hormonale.

V. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Selumetinib granule ambalate în capsule care trebuie deschise și capsulele se administrează oral.

Se va efectua în centrul în care s-a inițiat tratamentul, conform Anexei 1

VI. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată de către medicul prescriptor în funcție de recomandările din RCP, astfel:

- Lipsa beneficiului clinic.
- Progresia sau reluarea progresiei neurofibromului plexiform obiectivată de către medicul prescriptor.
- Apariția unei toxicități inacceptabile la medicament.
- Reducere a fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) simptomatică sau reducere FEVS de grad 3 sau 4 (tratamentul cu selumetinib trebuie întrerupt și trebuie efectuat imediat un consult cardiologic).
- Apariția valorilor anormale ale analizelor de laborator pentru funcția hepatică trebuie controlată prin întreruperea sau reducerea dozei sau oprirea tratamentului.
- Diagnostic de detașare a epiteliului pigmentar retinian (DEPR) sau retinopatie seroasă centrală (RSC) cu acuitate vizuală redusă (se intrerupe până la rezolvare; se reduce doza de selumetinib cu

un nivel la reluarea terapiei).

- Dacă se stabilește diagnosticul de OVR (ocluzie venoasă retiniană), tratamentul cu Selumetinib trebuie oprit permanent.
- La pacienții care nu tolerează Selumetinib după 2 reduceri ale dozelor.
- Dacă pacientul decide ca vrea să întrerupă tratamentul este liber să o facă, fără a afecta deciziile terapeutice ulterioare
- Toxicitate care nu poate fi gestionată, evaluată de către medicul prescriptor
- Sarcina
- Lipsa de complianță a pacientului care duce la urmărirea inconstantă, pierderea legăturii cu pacientul, în ciuda eforturilor medicului.

VII. Prescriptori

Decizia de tratament trebuie să fie bazată pe evaluarea individualizată a pacientului cu privire la beneficiile terapiei în raport cu riscurile potențiale, realizată într-un centru cu experiență pentru diagnosticarea, tratarea și monitorizarea neurofibromatozei 1 (NF1).

La COPII: Tratamentul cu Selumetinib trebuie **inițiat** în condițiile în care se pot îndeplini toate nevoile de evaluare bazală și de urmărire periodică, fiind **asumat de către minim 2 membri ai echipei multidisciplinare formate din: medic neurolog pediatru, medic oncolog pediatru și medic genetică medicală**

Continuarea tratamentului se poate face de către un **medic din specialitatea: neurologie pediatrică, oncologie pediatrică, genetică medicală și pediatrie.**

La ADULTI: Tratamentul cu Selumetinib trebuie **inițiat** în condițiile în care se pot îndeplini toate nevoile de evaluare bazală și de urmărire periodică, fiind **asumat de către un medic din una din următoarele specialități: Neurologie, Oncologie, Genetica Medicală în urma unei decizii în echipa multidisciplinară.**

Continuarea tratamentului se poate face de către un **medic din specialitatea: neurologie, oncologie, genetică medicală.**

Tabelul 5 – Doza recomandată pentru a obține un nivel de 20 mg/m² sau 15 mg/m² de două ori/zi

Aria suprafeței corporale	20 mg/m ² de două ori pe zi (mg/doză)		15 mg/m ² de două ori pe zi (mg/doză)	
	Dimineața	Seara	Dimineața	Seara
0,40-0,49 m ²	7,5	7,5	7,5	5
0,50-0,59 m ²	10	10	7,5	7,5
0,60 – 0,69 m ²	12,5	12,5	10	7,5
0,70 – 0,89 m ²	15	15	10	10
0,90 – 1,09 m ²	20	20	15	15
1,10 – 1,29 m ²	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m ²	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m ²	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m ²	35	35	30	25
≥ 1,90 m ²	40	40	30	30

Anexa 1

[illegible]

* se poate realiza oricând apar reacții adverse sau se suspicionează lipsa răspunsului terapeutic

** lunar în primele 6 luni de tratament

*** la 3-6 săptămâni, până la normalizarea funcției cardiace dacă tratamentul se întrerupe datorită scăderii fracției de ejeție ca urmare a administrării de Selumetinib

****anual dacă nu raportează tulburări vizuale nou apărute/ la intervale de 3 săptămâni, până la rezolvare la pacienții diagnosticați cu DEPR sau RSC fără acuitate vizuală redusă/ dacă se constată detașarea epitelului pigmentar asociată administrării de Selumetinib, se va întrerupe tratamentul și pacientul va face un examen OCT din 3 în 3 săptămâni, până se constată normalizarea aspectului imagistic.”

5. 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 ejeție 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 nerezecabil), regimurile ce conțin trastuzumab fiind indicate în linia 1.

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 96 (conform clasificării internaționale a bolilor revizii 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 recomandărilor 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.”

6. 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 administrată s.c.	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 oxigen cu presiune pozitivă	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
(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.”

7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 379, cod (C10AX16): DCI INCLISIRAN se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 379, cod (C10AX16): DCI INCLISIRAN

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

Inclisiran este indicat la adulții peste 18 ani cu hipercolesterolemie primară (familială heterozigotă și non familială) sau dislipidemie mixtă, ca adjuvant la regimul alimentar, respectând criteriile de includere.

II. Criterii de includere și continuare:

- adulți cu vârsta > 18 ani cu hipercolesterolemie familială, cu risc cardiovascular estimat crescut și foarte crescut, fără boală aterosclerotică dovedită, aflați pe doza maximă tolerată de statină și/sau ezetimib, care nu ating valorile tinta ale LDL- colesterolului. Diagnosticul de hipercolesterolemie primară demonstrată se va pune pe baza “Dutch Criteria for Familial Hypercholesterolemia”: (scor ≥ 9). <https://www.mdcalc.com/calc/3818/dutch-criteria-familial-hypercholesterolemia-fh>. Se administrează:
 - în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipeminate sau
 - în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipeminate, la pacienții care nu tolerează statine sau la care administrarea unei statine este contraindicată
- adulții cu vârsta > 18 ani care, **la momentul inițierii tratamentului, prezintă** diabet zaharat cu risc cardiovascular crescut sau foarte crescut, fără boala cardiovasculară aterosclerotică, cu dislipidemie mixtă, care nu ating tinta LDL cu statina în doză maximă tolerată și/sau ezetimib
Se administrează:
 - în asociere cu o statină sau cu o statină împreună cu alte terapii hipolipeminate sau
 - în monoterapie sau în asociere cu alte terapii hipolipeminate, la pacienții care nu tolerează statine sau la care administrarea unei statine este contraindicată
- adulți cu vârsta > 18 ani, care se afla în tratament cronic cu Inclisiran din surse de finanțare diferite de FNUASS.

Diagnosticul de hipercolesterolemie primară și dislipidemie mixtă se confirmă după excluderea cauzelor secundare pe baza tabloului clinic și explorărilor paraclinice, după caz: diabet zaharat cu deficit sever de insulină (profilul lipidic va fi reevaluat după optimizarea controlului glicemic), consum de alcool, sindrom nefrotic, boală cronică de rinichi în stadii avansate, hipotiroidism necontrolat, ciroză biliară primitivă sau alte boli hepatice colestactice, utilizarea de medicamente cu potențial de inducere a unor dislipidemii secundare care se vor opri pentru excluderea lor drept cauză doar în măsura în care este posibil și bilanțul lipidic va fi reevaluat.

III. Doze și mod de administrare

Doza recomandată este de 284 mg de Inclisiran administrată sub formă de injecție subcutanată: inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.

Doze omise: dacă o doză programată este omisă cu mai puțin de 3 luni, Inclisiran trebuie să fie administrat imediat și dozele următoare trebuie să fie administrate în continuare conform schemei inițiale a pacientului.

Dacă o doză programată este omisă cu mai mult de 3 luni, trebuie începută din nou schema de dozare: Inclisiran trebuie administrat inițial, din nou după 3 luni, apoi la fiecare 6 luni.

Țintele recomandate pentru LDL-colesterol sunt:

Clase de risc cardiovascular	Ținta de LDL-colesterol
RCV extrem	< 40 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
RCV foarte crescut	< 55 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
RCV crescut	< 70 mg/dl și reducerea cu $\geq 50\%$ din valoarea pre-tratament
RCV moderat	< 100 mg/dl
RCV scăzut	< 116 mg/dl

IV. Mod de administrare

Administrare subcutanată.

Inclisiran este disponibil pentru administrare sub formă de injecție subcutanată în abdomen; alte locuri de administrare a injecției includ partea superioară a brațului sau coapsei. Injecțiile nu trebuie administrate în zone cu boală dermatologică activă sau leziuni, cum sunt arsuri solare, erupții cutanate tranzitorii, inflamații sau infecții ale pielii. Fiecare doză de 284 mg este administrată folosind o singură seringă preumplută. Fiecare seringă preumplută este exclusiv de unică folosință.

V. Grupe speciale de pacienți

1. *Vârstnici* (cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă).

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

2. *Insuficiență hepatică*.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) sau moderată (clasa B Child-Pugh). Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh). Inclisiran trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

3. *Insuficiență renală*.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă sau la pacienții cu boală renală în stadiu terminal. Experiența privind Inclisiran la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Inclisiran trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

4. *Hemodializă*.

Efectul hemodializei asupra farmacocineticii Inclisiran nu a fost studiat. Având în vedere că Inclisiran este eliminat pe cale renală, nu trebuie efectuată hemodializa timp de minimum 72 ore de la administrarea dozei de Inclisiran.

5. *Fertilitatea, sarcina și alăptarea*.

Nu sunt disponibile date privind efectul Inclisiran asupra fertilității umane. Datele provenite din utilizarea Inclisiran la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Este de preferat să se evite utilizarea Inclisiran în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă Inclisiran se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Inclisiran, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

6. *Copii și adolescenți*.

Siguranța și eficacitatea Inclisiran la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

VI. Precauții de administrare

Dacă apar semne sau simptome de reacții alergice grave, trebuie întrerupt tratamentul cu Inclisiran și inițiat un tratament simptomatic adecvat.

Inclisiran trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (rata de filtrare glomerulară $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Inclisiran trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VII. Întreruperea tratamentului

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist care a inițiat și monitorizat tratamentul.

VIII. Prescriptori

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicul diabetolog, cardiolog, sau internist, cu posibilitatea continuării tratamentului și de către medicul de familie, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 382, cod (L04AA58): DCI EFGARTIGIMODUM ALFA se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 382, cod (L04AA58): DCI EFGARTIGIMODUM ALFA

I. Indicație

Efgartigimodum Alfa este indicat ca terapie adăugată la terapia standard la pacienții adulți cu Miastenia gravis generalizată (gMG) cu anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR).

II. Criterii de includere:

- vârstă >18 ani
- diagnostic de miastenia gravis forma generalizată (gMG)
- clasificare MGFA II-IV
- anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)
- pacient aflat în tratament sau tratat anterior cu cel puțin o terapie standard (corticosteroizi sau imunosupresoare non-steroidiene) sau pacient care prezintă contraindicații, intoleranță ori reacții adverse care impun întreruperea terapiei standard.

III. Criterii de excludere:

- miastenia gravis forma oculară clasificare MGFA I
- lipsă anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)
- tratament cu imunoglobuline umane cu administrare intravenoasă sau schimb plasmatic/plasmaferază în ultima lună
- lipsa unui tratament convențional anterior administrării terapiei cu Efgartigimodum Alfa.

IV. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică

- Examen clinic neurologic complet
- Examen clinic (și paraclinic unde este necesar) prin scalele QMG, MMT, MG-QoL15r
- Aplicare a chestionarului MG-ADL (anterior fiecărei infuzii)
- Analize serologice: hemoleucogramă completă, glicemie, uree, creatinină, AST, ALT, CK, CKMB, CRP, sumar de urină înainte de infuzia 1 din fiecare ciclu de tratament

Doze:

Tratamentul cu Efgartigimodum Alfa trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui medic experimentat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări neuromusculare.

Forme de prezentare :

Formula pentru administrare intravenoasă: Efgartigimodum Alfa 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare flacon de 20 ml conține Efgartigimodum Alfa 400 mg (20 mg/ml).

Formula pentru administrare subcutanată: Efgartigimodum Alfa 1 000 mg soluție injectabilă în seringă preumplută. Fiecare seringă preumplută conține Efgartigimodum Alfa 1 000 mg în 5 ml (200 mg/ml).

Formula pentru administrare intravenoasă.

Doza recomandată este de **10 mg/kg sub formă de perfuzie intravenoasă care va fi administrată în cicluri de perfuzare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni**. Ciclurile de tratament ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Evaluarea clinică se recomandă la cel mult 4 săptămâni după încheierea fiecărui ciclu de tratament. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient.

La pacienții cu o greutate de 120 kg sau mai mare, doza recomandată este de 1 200 mg (3 flacoane) pe perfuzie

Formula pentru administrare subcutanată.

Primul ciclu de tratament și prima administrare a celui de al doilea ciclu de tratament trebuie administrate de către sau sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Tratamentele ulterioare trebuie administrate de un profesionist din domeniul sănătății sau pot fi administrate la domiciliu de către un pacient sau de către persoana care îl îngrijește după o instruire corespunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată.

Doza recomandată este de 1 000 mg care va fi administrată subcutanat în cicluri de injectare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Tratamentele ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient.

În cadrul programului de dezvoltare clinică, cel mai devreme moment pentru inițierea următorului ciclu de tratament a fost după 7 săptămâni de la prima perfuzie din ciclul anterior.

La pacienții cărora în prezent li se administrează Efgartigimodum Alfa intravenos, soluția pentru injectare subcutanată poate fi folosită ca alternativă. Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea la pacienții care schimbă formulările în timpul aceluiași ciclu.

Doză omisă

Trebuie respectat un interval de cel puțin 3 zile între două administrări consecutive. Atunci când administrările nu pot fi efectuate la momentul programat, acestea trebuie efectuate cât mai curând posibil și cu cel puțin 3 zile înainte de următoarea administrare. Dacă mai sunt mai puțin de 3 zile până la următoarea administrare, doza omisă nu mai trebuie administrată și următoarea doză trebuie administrată la momentul programat.

Efgartigimodum Alfa – Mod de administrare

Forme de prezentare :

Formula pentru administrare intravenoasă: Efgartigimodum Alfa 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă. Fiecare flacon de 20 ml conține Efgartigimodum Alfa 400 mg (20 mg/ml).

Formula pentru administrare subcutanată: Efgartigimodum Alfa 1 000 mg soluție injectabilă în seringă preumplută. Fiecare seringă preumplută conține Efgartigimodum Alfa 1 000 mg în 5 ml (200 mg/ml)

Formula pentru administrare intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat numai prin perfuzie intravenoasă în decurs de 1 oră.

Înainte de administrare, acesta trebuie diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)

Folosind formula din tabelul de mai jos, se calculează doza de Efgartigimodum Alfa necesară, în funcție de greutatea corporală a pacientului la doza recomandată de 10 mg/kg. Pentru pacienții care cântăresc peste 120 kg, folosiți o greutate corporală de 120 kg pentru a calcula doza. Doza totală

maximă pe perfuzie este 1 200 mg. Fiecare flacon conține 400 mg de Efgartigimodum Alfa la o concentrație de 20 mg/ml.

Pasul 1 - Calculați doza (mg)	10 mg/kg x greutate (kg)
Pasul 2 - Calculați volumul de concentrat (ml)	doza (mg) ÷ 20 mg/ml
Pasul 3 - Calculați numărul de flacoane	volum de concentrat (ml) 20 ml
Pasul 4 - Calculați volumul de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) (ml)	125 ml - volum de concentrat (ml)

Tratamentul corespunzător pentru reacții legate de perfuzie și hipersensibilitate trebuie să fie ușor accesibil înainte de administrarea Efgartigimodum Alfa.

Diluare:

- La o inspecție vizuală, conținutul flaconului trebuie să fie limpede spre ușor opalescent, incolor până la ușor gălbui și fără materii particulare. Dacă observați particule vizibile și/sau dacă lichidul din flacon este decolorat, flaconul nu trebuie utilizat. Nu scuturați flacoanele.
- În condiții aseptice în timpul preparării soluției diluate:
 - Extrageți ușor cantitatea necesară din numărul corespunzător de flacoane cu o seringă și un ac sterile. Eliminați orice cantitate neutilizată din flacoane.
 - Transferați doza calculată de medicament într-o pungă de perfuzie.
 - Diluați medicamentul extras prin adăugarea cantității calculate de soluție pentru injecție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru a ajunge la un volum total de 125 ml.
 - Răsturnați ușor punga de perfuzie care conține medicamentul diluat fără a o scutura pentru a asigura o amestecare metodică a medicamentului și a diluantului.

Administrare:

- Inspectați soluția vizual pentru particule înainte de administrare.
- Perfuzăți în total 125 ml de medicament diluat în decurs de 1 oră, folosind un filtru de 0,2 μm.
- Administrați întreaga cantitate de soluție, amorșând întreaga linie cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru injecție la sfârșit.
- Efgartigimodum Alfa trebuie administrat imediat după diluare, iar perfuzia cu soluție diluată trebuie finalizată în decurs de 4 ore de diluare.
- Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru 24 de ore la 2 °C până la 8 °C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care metoda de diluare exclude riscurile de contaminare microbiană.
- Dacă nu este utilizat imediat, duratele și condițiile de păstrare în timpul utilizării reprezintă responsabilitatea utilizatorului. A nu se congela. Înainte de administrare, lăsați medicamentul diluat să ajungă la temperatura camerei. Încheiați perfuzarea în decurs de 4 ore de la scoaterea acestuia din frigider. Medicamentul diluat nu trebuie încălzit în nicio altă manieră decât în aerul ambiental.
- În caz de reacții la perfuzie, perfuzia trebuie administrată la o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită
- În porturile laterale ale perfuziei nu trebuie injectate alte medicamente sau amestecate cu Efgartigimodum Alfa.

Formula pentru administrare subcutanată.

Acest medicament trebuie administrat numai prin injecție subcutanată. A nu se administra intravenos.

După scoaterea seringii preumplute din frigider, așteptați cel puțin 30 minute înainte de injectare pentru a permite soluției să ajungă la temperatura camerei. Un ac cu sistem de siguranță, care nu este inclus în cutie, trebuie conectat la seringă preumplută. Folosiți tehnica aseptică la manipularea seringii preumplute și în timpul administrării. Nu scuturați seringă preumplută. .

În timpul administrării inițiale cu Efgartigimodum Alfa, tratamentul corespunzător pentru reacții legate de injecție și hipersensibilitate trebuie să fie ușor accesibil. Locurile de injectare recomandate (abdomen) trebuie să fie în rotație, iar injecțiile nu trebuie administrate niciodată în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau tare. Medicamentul trebuie injectat în aproximativ 20 până la 30 de secunde. Injecția poate fi încetinită dacă pacientul se confruntă cu disconfort.

Prima autoadministrare trebuie să fie efectuată întotdeauna sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. După o instruire corespunzătoare privind tehnica de injectare subcutanată, pacienții sau îngrijitorii pot injecta medicamentul la domiciliu dacă un profesionist din domeniul sănătății determină că este adecvat. Pacienții sau îngrijitorii trebuie instruiți privind injectarea medicamentului conform indicațiilor oferite în prospect.

Categorii speciale de pacienți

Vârstnici La pacienții cu vârsta de cel puțin 65 de ani nu este necesară ajustarea dozei

Insuficiență renală La pacienții cu insuficiență renală ușoară sunt disponibile date limitate privind siguranța și eficacitatea; nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară. Există date foarte limitate privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă

Insuficiență hepatică Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei

Copii și adolescenți Siguranța și eficacitatea Efgartigimodum Alfa la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții:

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome clinice de infecție în timpul tratamentului cu Efgartigimodum Alfa. La pacienții cu o infecție activă, trebuie luat în considerare raportul beneficiu/risc de menținere sau de oprire a tratamentului cu Efgartigimodum Alfa până la remiterea infecției. În cazul în care apar infecții grave, trebuie luată în considerare amânarea tratamentului cu Efgartigimodum Alfa până la remiterea infecției.

Imunizări:

Toate vaccinurile trebuie administrate conform programelor de vaccinare.

Pentru pacienții tratați cu Efgartigimodum Alfa, nu se recomandă, în general, vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate. În cazul în care este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate la cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și la cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de Efgartigimodum Alfa.

Alte vaccinuri pot fi administrate în funcție de necesitate oricând în timpul tratamentului cu Efgartigimodum Alfa.

Tratamentele cu imunosupresoare și anticolinesterazice

La reducerea dozelor sau întreruperea tratamentelor cu imunosupresoare, glucocorticoizi și anticolinesterazice, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de exacerbare a bolii. Reducerea dozelor de glucocorticoizi administrate concomitent cu Efgartigimodum Alfa trebuie realizată gradual, într-un mod individualizat, în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Ritmul de scădere trebuie ajustat în funcție de: durata tratamentului anterior cu glucocorticoizi, doza zilnică recomandată, riscul de insuficiență suprarenală.

Tratamentul cu Efgartigimodum Alfa la pacienții cu MGFA Clasa -V (adică criză miastenică), definită ca intubare cu sau fără ventilare mecanică, cu excepția unităților de îngrijire postoperatorie, nu a fost studiat. Trebuie luată în considerare secvența de inițiere a tratamentului între tratamentele stabilite pentru criza MG și Efgartigimodum Alfa, și potențialele lor interacțiuni.

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea Efgartigimodum Alfa în timpul sarcinii. Este cunoscut faptul că anticorpii, inclusiv anticorpii monoclonali terapeutici, sunt transportați activ prin placentă (după 30 de săptămâni de sarcină) prin legarea la FcRn.

Efgartigimodum Alfa poate trece de la mamă la fătul în curs de dezvoltare. Deoarece este de așteptat ca Efgartigimodum Alfa să scadă titrurile anticorpilor și să inhibe transferul de anticorpi materni către făt, se anticipează reducerea protecției pasive pentru nou-născut. Prin urmare, trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile administrării vaccinurilor vii/vii-atenuate la nou-născuții expuși la Efgartigimodum Alfa in utero.

Tratamentul femeilor gravide trebuie luat în considerare numai dacă beneficiul clinic depășește riscurile.

Alăptarea

Nu există informații privind prezența Efgartigimodum Alfa în laptele uman, a efectelor asupra copilului alăptat sau efectelor asupra lactației. Nu s-au efectuat studii la animale privind trecerea Efgartigimodum Alfa în lapte și, prin urmare, excreția în laptele matern nu poate fi exclusă. Se cunoaște că IgG matern este prezent în laptele uman. Tratamentul cu Efgartigimodum Alfa al femeilor care alăptează trebuie avut în vedere numai dacă beneficiile clinice depășesc riscurile.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul Efgartigimodum Alfa asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au demonstrat niciun efect al Efgartigimodum Alfa asupra parametrilor de fertilitate la bărbați și femei.

Reacții legate de injecție și reacții de hipersensibilitate:

Pacienții trebuie să fie informați cu privire la semnele și simptomele de hipersensibilitate și reacții anafilactice și trebuie sfătuiți ca în cazul în care acestea apar să contacteze imediat profesionistul din domeniul sănătății.

Formula pentru administrare intravenoasă.

Pot apărea reacții legate de perfuzie, cum sunt erupția cutanată tranzitorie sau pruritul. În cadrul studiului clinic, reacțiile legate de perfuzie au fost ușoare până la moderate și nu au dus la întreruperea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați în timpul administrării și timp de 1 oră ulterior pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de perfuzie. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitatea reacției, perfuzia trebuie administrată cu o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită și trebuie instituite măsuri adecvate de susținere. După remitere, trebuie reluată administrarea cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Ulterior punerii pe piață, au fost raportate cazuri de reacție anafilactică. Dacă se suspectează o reacție anafilactică, administrarea Efgartigimodum Alfa trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical corespunzător.

Formula pentru administrare subcutanată.

Au fost raportate reacții legate de injecție, cum sunt erupția cutanată tranzitorie sau pruritul în cadrul studiilor clinic. Acestea au fost ușoare până la moderate.

Prima administrare a medicamentului trebuie efectuată sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății. Pacienții trebuie monitorizați timp de 30 de minute după administrare pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de injecție. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitate, trebuie inițiate măsuri adecvate de susținere. Injecțiile ulterioare trebuie administrate cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Dacă se suspectează o reacție anafilactică, administrarea trebuie oprită imediat și trebuie inițiat tratamentul medical corespunzător.

VI. Monitorizarea tratamentului:

Formula pentru administrare intravenoasă.

Pacienții trebuie monitorizați în timpul administrării și timp de 1 oră ulterior pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de perfuzie. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitatea reacției, perfuzia trebuie administrată cu o viteză de perfuzare mai lentă, întreruptă sau oprită și trebuie instituite măsuri adecvate de susținere. După remitere, trebuie reluată administrarea cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Formula pentru administrare subcutanată.

Pacienții trebuie monitorizați timp de 30 de minute după administrare pentru semnele și simptomele clinice ale reacțiilor legate de injecție. În cazul în care apare o reacție și în funcție de severitate, trebuie inițiate măsuri adecvate de susținere. Injecțiile ulterioare trebuie administrate cu atenție, pe baza evaluării clinice.

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Efgartigimodum Alfa poate reduce concentrațiile compușilor care se leagă de receptorul Fc neonatal uman (FcRn), adică, imunoglobuline, anticorpi monoclonali sau derivați de anticorpi care conțin domeniul Fc al subclasei IgG. Dacă este posibil, se recomandă să amânați inițierea tratamentului cu aceste produse la 2 săptămâni după ultima doză din orice ciclu de tratament cu Efgartigimodum Alfa. Ca măsură de precauție, pacienții cărora li se administrează tratamentul cu aceste medicamente trebuie strict monitorizați pentru răspunsul de eficacitate așteptat cu aceste medicamente.

Schimbul de plasmă, imunoabsorbția și plasmafereza pot reduce concentrațiile plasmatice ale Efgartigimodum Alfa.

Atunci când Efgartigimodum Alfa este administrat după alți anticorpi monoclonali, este important să se ia în considerare mecanismul de acțiune și durata efectului tratamentului anterior.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacient necompliant la evaluările periodice
- Decizia pacientului de renunțare la tratament
- Întreruperea din cauza reacțiilor adverse

- Pacienții nu prezintă răspuns pozitiv la tratament pe parcursul a cel puțin 3 cicluri de tratament consecutive

Se consideră răspuns pozitiv la tratament dacă se constată:

- reducere ≥ 2 puncte în scorul MG-ADL total în comparație cu valoarea la intrarea în tratament sau
- reducere ≥ 3 puncte în scorul QMG total în comparație cu valoarea la intrarea în tratament

Dacă pe parcursul a trei cicluri de tratament consecutive, administrate cu o pauză de 4 săptămâni între cicluri și cu menținerea terapiei de fond, nu există un răspuns pozitiv conform definițiilor de mai sus, se va întrerupe administrarea tratamentului.

Continuarea și întreruperea tratamentului cu Efgartigimodum Alfa trebuie să fie monitorizată cu grijă de către medicul curant.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea neurologie cu experiență în tratamentul pacienților cu tulburări neuromusculare.

Formula pentru administrare intravenoasă.

Ciclul 1 de tratament se administrează în spital, sub supraveghere medicală. Continuarea tratamentului se poate face de către medicii din specialitatea neurologie din teritoriu în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire (în ambulatoriu de specialitate sau secție/compartiment Neurologie, în funcție de starea pacientului).

Formula pentru administrare subcutanată.

În cazul formei administrate prin seringă preumplută, prima autoadministrare se efectuează obligatoriu sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății, iar administrările ulterioare pot fi realizate la domiciliu de către pacient sau îngrijitor, după instruirea corespunzătoare și la recomandarea profesionistului din domeniul sănătății.

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după confirmarea diagnosticului, a evaluării clinice a pacientului și a analizării dosarului medical.

La includerea în tratament cu Efgartigimodum Alfa, se va completa Fișa de evaluare clinică inițială, la care se vor anexa documentele medicale care confirmă diagnosticul pacientului, inclusiv testul pozitiv Ac AChR.

DOSARUL DE ÎNȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

1. Datele de identificare(CI)
2. Consimțământul informat al pacientului
3. Scrisoare medicală care să ateste diagnosticul de gMG si indicația de tratament
4. Buletin de testare a autoanticorpilor AChR, care să ateste indicația terapeutică a medicamentului
5. Evaluarea inițială – clinică și paraclinică
6. Tratament concomitent”

9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 393, cod (N07XX18): DCI VUTRISIRANUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 393, cod (N07XX18): DCI VUTRISIRANUM

BOALA: Amiloidoza mediată de transtiretină (amiloidoza hATTR)

- Aceasta este o boală multisistemică rară care apare la adulți, din cauze ereditare, autosomal dominant, progresivă, care pune viața în pericol, cauzată de mutații ale codificării genei transtiretina.
- Patogeneza amiloidozei mediată de transtiretină constă în mutații autosomal dominante în gena care codifică transtiretina (TTR), o proteină formată din 127 aminoacizi, produsă preponderent de hepatocite, cu o fracție minimă produsă de plexul coroid și retina. Transtiretina este o proteină plasmatică tetramerică, transportoare pentru tiroxină și vitamina A.
- Amiloidoza hATTR este o boală progresivă și cu evoluție fatală, cu o multitudine de simptome, care se poate manifesta prin neuropatie periferică (senzorială și motorie), neuropatie autonomă și / sau cardiomiopatie. Polineuropatia datorată amiloidozei TTR este o neuropatie degenerativă, axonală, progresivă. Vârsta de debut a simptomatologiei variază între a doua și a noua decadă a vieții.
- Speranța de viață este de obicei între 3 și 15 ani de la debutul simptomelor, în funcție de mutația TTR și tabloul clinic. Pacienții cu afectare cardiacă au, de obicei, o speranță de viață mai scurtă, în timp ce prognosticul este variabil în cazul pacienților cu polineuropatie.

I. Indicația terapeutică:

- **Indicația 1:** Tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienții adulți cu **polineuropatie stadiul 1 sau 2**.
- **Indicația 2:** Tratamentul amiloidozei cu transtiretină de tip sălbatic (wATTR) sau ereditară (hATTR) la pacienți adulți cu **cardiomiopatie amiloidozică (ATTR-CM)**.

Vutrisiranum este un acid ribonucleic dublu catenar cu interferență redusă (siRNA) stabilizat chimic, care țintește în mod specific ARN-ul mesager (ARNm) al transtiretinei variantei și de tip sălbatic (TTR) și este legat covalent de un ligand care conține trei resturi de N-acetilgalactozamină (GalNAc), pentru a permite livrarea siRNA către hepatocite.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

II.1 Criterii de includere în tratament

Pentru indicația 1 – Inițierea tratamentului cu **vutrisiranum** se va face numai după stabilirea diagnosticului de certitudine de polineuropatie determinată de amiloidoza cu transtiretină la pacienții adulți (peste 18 ani), într-o **clinică universitară de Neurologie sau/și de Hematologie**, de către un medic primar/specialist neurolog sau hematolog, prin examen clinic și de laborator (examenul neuroelectrofiziologic efectuat de către un medic neurolog, care are competență oficială în acest domeniu de explorări, este obligatoriu).

Pentru indicația 2 – Inițierea tratamentului cu **vutrisiranum** se va face numai după stabilirea diagnosticului de certitudine a amiloidozei ATTR **cu afectare cardiacă** la pacienții adulți (peste 18

ani), într-o **clinică universitară de Cardiologie**, de către un medic primar cardiolog. Suspiciunea amiloidozei cardiace se bazează pe date clinice, ecocardiografice, electrocardiografice și de rezonanță magnetică (RM) cardiacă.

Confirmarea diagnosticului de amiloidoză ATTR va include date pozitive la cel puțin una din investigațiile următoare:

- Scintigrafie cu bifosfonați (captare miocardică de gradul 2 sau 3), validată ca fiind intramiocardică prin achiziții SPECT cu protocol dedicat pentru amiloidoză;
- Este obligatorie excluderea amiloidozei AL prin efectuarea imunoelectroforezei proteinelor și a dozării lanțurilor ușoare kappa și lambda la nivel plasmatic și/sau urinar și consult hematologic;
- Dacă scintigrafia cu bifosfonați pozitivă grad 2 sau 3 este însoțită de MGUS, trebuie stabilit tipul de amiloid prin biopsie cardiacă sau extracardiacă cu tiparea amiloidului, în echipă multidisciplinară care să includă și medici hematologi.
- Evaluare histologică (biopsie) din țesuturi unde amiloidul poate fi identificat, dacă scintigrafia este de gradul 1;
- Testare genetică cu secvențierea genei TTR, conducând la stabilirea tipului de amiloidoză ATTR (ereditară sau *salbatica*);

Afectarea cardiacă în cadrul amiloidozei ATTR se stabilește prin cel puțin două din următoarele:

- Modificări ecocardiografice (poate include grosime crescută a pereților ventriculari stânga de minim 12 mm; disfuncție sistolică longitudinală; aspect de cardiomiopatie restrictivă);
- Modificări la RM cardiac (poate include grosime parietală de minim 12 mm; captare tardivă contrast difuză, subendocardică sau circumferențială; cinetica anormală contrast; volum extracelular estimat de minim 40%);
- Captarea miocardică gradul 2 sau 3 la scintigrafie cu bifosfonați.

Se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă la pacienți cu insuficiență cardiacă **în clasă funcțională I, II sau III NYHA**. Există date limitate care să susțină administrarea în clasa IV NYHA. Cu toate acestea, dacă pacienții evoluează către acest stadiu de insuficiență cardiacă, cât timp se află pe tratament cu vutrisiranum, datele existente sugerează că tratamentul se poate continua.

II.2 Criterii de excludere

- Hipersensibilitate severă (de exemplu, anafilaxie) la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Siguranța și eficacitatea Vutrisiranum la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

III. Tratament - Doze, condițiile de scădere a dozelor:

Doza recomandată de Vutrisiranum pentru ambele indicații este de 25 mg, administrată sub formă unei injecții subcutanate la interval de 3 luni.

La pacienții tratați cu Vutrisiranum se recomandă suplimentarea vitaminei A cu aproximativ, dar nu mai mult de 2500 UI până la 3000 UI vitamina A pe zi.

Decizia de a continua tratamentul la pacienții a căror boală progresează la neuropatie stadiul 3 sau insuficiența cardiacă NYHA IV trebuie luată exclusiv de medicul neurolog/cardiolog după caz, în funcție de evaluarea privind beneficiile și riscurile generale.

Doză omisă

În cazul în care se omite o doză, Vutrisiranum trebuie administrat imediat ce este posibil. Dozele trebuie administrate la interval de 3 luni, luând în calcul doza utilizată cel mai recent.

Mod de administrare

Vutrisiranum este destinat exclusiv administrării subcutanate.

Vutrisiranum poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății, pacient sau îngrijitor. Pacienții sau îngrijitorii pot injecta Vutrisiranum după ce un profesionist din domeniul sănătății i-a instruit cu privire la tehnica adecvată de injectare subcutanată.

Acest medicament este gata de utilizare și exclusiv pentru o singură utilizare.

Înainte de administrare, dacă a fost depozitată la rece, seringă preumplută trebuie lăsată să se încălzească, lăsând cutia la temperatura camerei, timp de aproximativ 30 de minute.

- Injectia subcutanată trebuie administrată în unul din următoarele locuri: abdomen, coapse sau partea superioară a brațului. Dacă se efectuează în partea superioară a brațului, injectia trebuie administrată de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către un îngrijitor. Vutrisiranum nu trebuie injectat în țesut cicatricial sau în zone înroșite, inflamate sau tumefiate.
- Dacă se injectează în abdomen, zona din jurul ombilicului trebuie evitată.

Durata tratamentului:

- Tratamentul continuă la pacienții cu ambele indicații terapeutice până la toxicitate semnificativă sau retragerea consimțământului;

IV. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

- **Cel puțin la 6 luni, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară unde s-a inițiat acest tip de tratament.**
- Reducând concentrațiile serice de proteină transtiretină (TTR), tratamentul cu Vutrisiranum determină o scădere a valorilor serice de vitamina A (retinol). Valorile serice de vitamina A sub limita inferioară a valorilor normale trebuie corectate și **orice semne sau simptome oculare determinate de deficitul de vitamina A trebuie evaluate înainte de inițierea tratamentului cu Vutrisiranum.**
- În timpul primelor 60 de zile de sarcină, atât valorile prea mari cât și cele prea mici de vitamina A pot fi asociate cu un risc crescut de malformații fetale. Prin urmare, trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția terapia cu Vutrisiranum, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente.

V. Criterii de întrerupere a tratamentului (temporar/definitiv la latitudinea medicului curant):

- trebuie exclusă sarcina înainte de a iniția terapia cu Vutrisiranum, iar femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente. Dacă o femeie are intenția de a rămâne gravidă, administrarea Vutrisiranum și suplimentarea vitaminei A trebuie întrerupte și valorile serice de vitamina A trebuie monitorizate și readuse la valorile normale, înainte de a se încerca conceperea. Valorile serice de vitamina A pot rămâne reduse timp de peste 12 luni de la administrarea ultimei doze de Vutrisiranum.
- În eventualitatea unei sarcini neplanificate, terapia cu Vutrisiranum trebuie întreruptă. Nu se pot face recomandări privind continuarea sau întreruperea suplimentării vitaminei A în timpul primului trimestru al unei sarcini neplanificate. Dacă se continuă suplimentarea vitaminei A,

doza zilnică nu trebuie să depășească 3000 UI pe zi, din cauza lipsei de date care să justifice dozele mai mari. Prin urmare, suplimentarea vitaminei A cu doze de 2500 UI până la 3000 UI pe zi trebuie reluată în al doilea și al treilea trimestru, dacă valorile serice ale vitaminei A nu au revenit încă la normal, din cauza riscului crescut de deficit de vitamina A în trimestrul al treilea.

- Dacă gravida continuă terapia cu Vutrisiranum, nu se cunoaște dacă suplimentarea vitaminei A în cursul sarcinii este suficientă pentru a contracara deficitul de vitamina A. Cu toate acestea, este puțin probabil ca creșterea suplimentării vitaminei A cu doze de peste 3000 UI pe zi în timpul sarcinii să corecteze concentrațiile plasmatice de retinol, din cauza mecanismului de acțiune al Vutrisiranum și poate fi nocivă pentru mamă și făt.

VI. Prescriptori

Pentru indicația 1

La inițiere, tratamentul se poate elibera prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program sau prin farmaciile cu circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică, dacă medicul curant neurolog și/sau hematolog apreciază că bolnavul/apartinătorii acestuia are/au posibilitatea administrării tratamentului la domiciliu.

Continuarea tratamentului se poate face prin unitățile sanitare care derulează acest program sau se poate face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic în specialitatea neurologie, hematologie, medicină internă, medicină de familie, situație în care medicamentul se va elibera, pe bază de prescripție medicală electronică, din farmacii cu circuit deschis. Cel puțin la 6 luni, sau la nevoie, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară în care s-a inițiat acest tip de tratament.

Pentru indicația 2

La inițiere, tratamentul se poate elibera prin farmaciile cu circuit închis ale unităților sanitare care derulează acest program sau prin farmaciile cu circuit deschis, pe bază de prescripție medicală electronică, dacă medicul curant cardiolog apreciază că bolnavul/apartinătorii acestuia are/au posibilitatea administrării tratamentului la domiciliu.

Continuarea tratamentului se poate face prin unitățile sanitare care derulează acest program sau se poate face pe bază de scrisoare medicală prin sistemul ambulatoriu, de către un medic în specialitatea cardiologie, medicina internă, medicina de familie, caz în care medicamentul se va elibera, pe bază de prescripție medicală electronică, din farmacii cu circuit deschis. Cel puțin la 6 luni, sau la nevoie, medicul din teritoriu va trimite pacientul la control periodic pentru monitorizare clinică (și, după caz și de laborator), în clinica universitară în care s-a inițiat acest tip de tratament.”

10. 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 in 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.”

11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 410, cod (L04AJ03): DCI PEGCETACOPLANUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 410, cod (L04AJ03): DCI PEGCETACOPLANUM

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

Pegcetacoplanum este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitica.

Pegcetacoplanum este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici după tratamentul cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații trombotice. HPN este cauzată de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glicosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, și au rol în legarea complementului.

Pacienții sunt diagnosticați prin identificarea clonei HPN de cel puțin 1% pe cel puțin două linii celulare hematopoietice, prin imunofenotipare prin citometrie în flux, și primesc tratament cu inhibitor de complement dacă au clona majoră HPN de cel puțin 10% și criterii de inițiere a tratamentului.

II. Criterii de includere în tratament

1. Pacienți adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care au anemie hemolitica cu criterii de inițiere a tratamentului:
 - Hemoliză intravasculară semnificativă (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, prezența reticulocitozei și a schizocitelor pe frotiul sanguin periferic) cu evidența deficitului de organ (cel puțin un deficit):
 - anemie semnificativă
 - necesar transfuzional recurent sau impact major asupra calității vieții atribuit hemolizei.
 - tromboză acută sau antecedente de tromboză atribuită HPN (în asociere cu anticoagulare).
 - Excluderea altor cauze de hemoliză intravascular
 - prezența clonei majore leucocitare HPN > 10% identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile hematopoietice eritocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite și granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite).
2. Pacienți adulți cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN) care sunt anemici în timpul tratamentului cu un inhibitor al C5 timp de cel puțin 3 luni.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la Pegcetacoplanum sau la oricare dintre excipienți.

Tratamentul cu Pegcetacoplanum nu trebuie inițiat la pacienți:

- cu infecție neremisă, provocată de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*.
- care nu sunt vaccinați în prezent împotriva *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament profilactic cu antibiotice adecvate, până la 2 săptămâni după vaccinare .

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice. Trebuie luate în considerare autoadministrarea și perfuzia la domiciliu pentru pacienții care au tolerat bine tratamentul în centre de tratament cu experiență. Decizia cu privire la posibilitatea autoadministrării și a perfuziilor la domiciliu trebuie luată după evaluarea și recomandările emise de medicul curant.

Obiectivele tratamentului:

1. Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea LDH / haptoglobinei, corectarea hemoglobinei).
2. Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional

1. Mod de administrare:

Pegcetacoplanum poate fi administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sau de către pacient sau îngrijitor urmând instrucțiunile corespunzătoare.

Pegcetacoplanum trebuie administrat numai pe cale subcutanată utilizând un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau un sistem de administrare montat pe corp disponibil pe piață.

Acest medicament poate fi autoadministrat. Atunci când este inițiată autoadministrarea, pacientul va fi instruit de către un profesionist din domeniul sănătății calificat în tehnicile de perfuzie, utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau a unui sistem de administrare montat pe corp, păstrarea unei fișe de tratament, recunoașterea reacțiilor adverse posibile și măsurile care trebuie luate în caz că acestea apar.

- La utilizarea unui sistem de pompă de perfuzie pentru seringă, Pegcetacoplanum trebuie administrat prin perfuzie la nivelul abdomenului, șoldurilor, coapselor sau părții superioare a brațelor. Locurile perfuziei trebuie să fie situate la o distanță de cel puțin 7,5 cm unul de altul. Locurile de perfuzie trebuie rotite între administrări. Durata perfuziei este de aproximativ 30 minute (dacă se utilizează două locuri) sau de aproximativ 60 minute (dacă se utilizează un loc).
- La utilizarea unui sistem de administrare montat pe corp, Pegcetacoplanum trebuie administrat prin perfuzie într-un loc de pe abdomen. Locul perfuziei trebuie alternat între administrări, conform instrucțiunilor fabricantului dispozitivului. Durata perfuziei variază în funcție de pacient și este de obicei cuprinsă între 30 și 60 minute.

Trebuie evitată administrarea perfuziei în zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau întărită. Trebuie evitată administrarea perfuziei în zonele cu tatuaje, cicatrice sau vergeturi. Perfuzia trebuie inițiată prompt după extragerea acestui medicament în seringă. Administrarea trebuie efectuată în interval de 2 ore după pregătirea seringii.

Doze:

Pegcetacoplanum se administrează de două ori pe săptămână sub formă de perfuzie subcutanată în doză de 1 080 mg, cu un sistem de pompă de perfuzie pentru seringă sau un sistem de administrare montat pe corp disponibil pe piață care poate administra doze de până la 20 ml. Doza cu administrare de două ori pe săptămână trebuie administrată în Ziua 1 și Ziua 4 ale fiecărei săptămâni de tratament.

HPN este o boală cronică și se recomandă ca tratamentul cu Pegcetacoplanum să continue pe toată durata vieții pacientului, până când este indicată clinic oprirea administrării acestui medicament.

Pacienții care fac trecerea la Pegcetacoplanum de la un inhibitor al C5

În primele 4 săptămâni, Pegcetacoplanum se administrează sub formă de doze subcutanate de 1 080 mg de două ori pe săptămână, în plus față de doza curentă de tratament cu inhibitor al C5 a pacientului, în vederea reducerii la minim a riscului de hemoliză la oprirea bruscă a tratamentului. După 4 săptămâni, pacientul trebuie să oprească administrarea inhibitorului C5 înainte de continuarea monoterapiei cu Pegcetacoplanum.

Ajustarea dozelor

Schema de administrare poate fi modificată la 1 080 mg o dată la trei zile (de exemplu, Ziua 1, Ziua 4, Ziua 7, Ziua 10, Ziua 13 și așa mai departe), dacă un pacient are un nivel de lactat dehidrogenază (LDH) mai mare de $2 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN), la indicația medicului curant. În cazul unei creșteri a dozei, LDH trebuie monitorizat de două ori pe săptămână timp de cel puțin 4 săptămâni.

Doză omisă

În cazul omiterii unei doze de Pegcetacoplanum, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, apoi trebuie reluat programul obișnuit.

4. Monitorizarea tratamentului:

Utilizarea Pegcetacoplanum poate predispune persoanele la infecții grave provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Pentru a reduce riscul de infecție, toți pacienții trebuie să fie vaccinați împotriva acestor bacterii, conform ghidurilor locale aplicabile, cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea de Pegcetacoplanum, cu excepția cazului în care riscul de întârziere a tratamentului depășește riscul de apariție a unei infecții.

Pacienți cu istoric de vaccinare cunoscut

Înainte de administrarea tratamentului cu Pegcetacoplanum la pacienți cu istoric de vaccinare cunoscut, trebuie să existe siguranța că pacienților li s-au administrat vaccinuri împotriva bacteriilor încapsulate, incluzând *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* de tipurile A, C, W, Y și B și *Haemophilus influenzae* de tip B în intervalul de 2 ani anterior inițierii administrării de Pegcetacoplanum.

Pacienți fără istoric de vaccinare cunoscut

La pacienții fără istoric de vaccinare cunoscut, vaccinurile necesare trebuie administrate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de administrarea primei doze de Pegcetacoplanum. Dacă este indicat tratamentul imediat, vaccinurile necesare trebuie administrate cât mai curând posibil, iar pacientul trebuie tratat cu antibiotice adecvate, până la 2 săptămâni după vaccinare. Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției grave. Trebuie luate în considerare recomandările oficiale cu privire la utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene. Toți pacienții trebuie monitorizați pentru semnele timpurii ale infecțiilor provocate de bacterii încapsulate, incluzând *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*, evaluați imediat dacă se suspectează infecția și tratați cu antibiotice adecvate, dacă este necesar. Pacienții trebuie să fie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru a solicita imediat

asistență medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre beneficiile și riscurile tratamentului cu Pegcetacoplanum.

Monitorizare de laborator a HPN

Pacienții cu HPN cărora li se administrează Pegcetacoplanum trebuie monitorizați periodic pentru depistarea eventualei prezențe a semnelor și simptomelor de hemoliză, incluzând măsurarea valorilor LDH, și pot necesita ajustarea dozei în cadrul schemei de administrare recomandate.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Pegcetacoplanum

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. Lipsa de complianță la tratament sau la evaluarea periodică;
3. Reacții adverse severe la medicament
4. Decizia medicului curant, împreună cu pacientul, de a opri terapia
5. Decizia unilaterală a pacientului de a opri terapia

Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu Pegcetacoplanum, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea eventualei prezențe a semnelor și simptomelor de hemoliză intravasculară gravă. Hemoliza intravasculară gravă este identificată prin valori crescute ale LDH, împreună cu scăderea bruscă a dimensiunii clonei HPN eritrocitare sau hemoglobinei, sau reapariția simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerea abdominală, dispneea, apariția unui event vascular advers major (incluzând tromboza), disfagia sau disfuncția erectilă. Dacă este necesară întreruperea administrării acestui medicament, trebuie luat în considerare un tratament alternativ. Dacă apare hemoliză gravă după oprirea administrării, trebuie luate în considerare următoarele proceduri/tratamente: transfuzie de sânge (masă eritocitară), transfuzie de schimb, anticoagulare și corticosteroizi. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape timp de cel puțin 8 săptămâni de la ultima doză, reprezentând mai mult de 5 timpi de înjumătățire ai acestui medicament, pentru a permite eliminarea medicamentului. În plus, trebuie luată în considerare întreruperea lentă.

VI. Considerații speciale

- Pegcetacoplanum poate fi prescris numai după confirmarea scrisă că pacientului i s-a administrat vaccin împotriva bacteriilor încapsulate, inclusiv *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* tipurile A, C, Y, W135 și tipul B și *Haemophilus influenzae* tipul B, conform ghidurilor locale aplicabile, sau i se administrează tratament profilactic cu antibiotice adecvate, pe o perioadă de până la 2 săptămâni după ce pacientul a fost vaccinat (distribuție controlată, DC), iar medicii care efectuează prescrierea trebuie să completeze un formular de confirmare a vaccinării.
- Materiale educaționale: toți medicii care intenționează să prescrie Pegcetacoplanum trebuie să se asigure că au primit și s-au familiarizat cu materialul educațional pentru medici. Medicii trebuie să explice și să discute beneficiile și riscurile tratamentului cu Pegcetacoplanum cu pacientul și să îi furnizeze pachetul cu informații pentru pacient și cardul pacientului. Pacientul trebuie instruit să solicite asistență medicală imediată dacă manifestă orice semn sau simptom de infecție gravă sau hipersensibilitate în timpul tratamentului cu Pegcetacoplanum, în special dacă semnele și simptomele indică infecție cu bacterii încapsulate.
- Se recomandă ca femeile aflate la vârstă fertilă să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru prevenirea sarcinii în timpul tratamentului cu Pegcetacoplanum și timp de cel puțin 8 săptămâni după ultima doză de Pegcetacoplanum
- Este recomandat ca alăptarea să fie întreruptă pe perioada tratamentului cu Pegcetacoplanum

VII. Prescriptori

Tratamentul cu Pegcetacoplanum trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.

CONSIMITAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (PEGCECATOPLANUM)

INTRODUCERE

Acest consimțământ este adresat adulților care suferă de Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Documentul oferă informații despre Anexa nr 1

CONSIMITAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (Anexa nr 1

CONSIMITAMANT INFORMAT PENTRU ADMINISTRAREA TERAPIEI BIOLOGICE DE BLOCARE A COMPLEMENTULUI (PEGCECATOPLANUM)

Introducere

Acest consimțământ este adresat adulților care suferă de Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Documentul oferă informații despre PEGCECATOPLANUM, cum va fi administrat și informații importante de siguranță pe care trebuie cunoscute.

Ce este Pegcecatoplanum?

Pegcecatoplanum este un medicament folosit pentru a trata pacienții cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă în care sistemul imunitar al complementului are un rol central. Este un tip de anticorp monoclonal uman. Anticorpul este o substanță care în sânge poate lega ținte specifice. Uman se referă la faptul că au fost fabricați pentru a fi cât mai asemănători cu anticorpii umani. Monoclonal înseamnă că toată medicația provine dintr-o singură clonă de anticorp și toate moleculele produse sunt identice.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliză nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații trombotice. Manifestările clinice sunt variabile și includ anemie hemolitică, tromboze ale vaselor de calibru mare și mediu (vene hepatice, abdominale, creier și piele), precum și un deficit moderat până la sever al hematopoiezei, care poate duce la pancitopenie.

În general, anemia se manifestă prin paloare, oboseală și dispnee. Datorită hemolizei intravasculare cronice, se caracterizează prin hemoglobinurie care este evidențiată prin producția de urină închisă la culoare din timpul nopții și dimineața, chiar hemoragică, context în care pacienții pot prezenta și fenomene de insuficiență renală, sindrom icteric. Pacienții prezintă frecvent spasme esofagiene (disfagie) care creează dureri și un disconfort permanent, împiedicând alimentarea și hidratarea, dureri lombare, dispnee ca urmare a sindromului anemic și afectării pulmonare, iar prin creșterea bilirubinei, crize de litiază biliară.

Pegcecatoplanum este un anticorp care leagă una din părțile sistemului complementului și o face inactivă. Astfel Pegcecatoplanum previne/reduce distrugerea vaselor de sânge mici și formarea cheagurilor de sânge, reduce simptomatologia și distrugerea de organe în cadrul acestei afecțiuni. Cum HPN este o boală cronică, Pegcecatoplanum este prevăzut ca tratament pentru termen-lung.

Intrebari frecvente

Care sunt datele de siguranta referitoare la Pegcecatoplanum?

INFORMATII DE SIGURANTA IMPORTANTE

Cum Pegcecatoplanum blocheaza o parte a sistemului imun, creste riscul infectiei cu un tip de bacterie, numita *Neisseria meningitidis*. Aceasta poate cauza meningita care este o inflamare puternica a creierului sau infectie severa a sangelui. De asemenea, creste riscul infectiei cu *Hemophilus influenzae*. Aceste infectii necesita ingrijire de specialitate urgenta, deoarece pot fi rapid fatale sau amenintatoare de viata sau pot fi urmate de dizabilitati majore.

Este important sa intelegeti masurile de precautie care trebuiesc luate pentru a reduce riscul acestor infectii si ceea ce trebuie facut daca sunteti ingrijorati ca ati putea avea aceasta infectie (vezi mai jos).

Inainte de a incepe tratamentul cu Pegcecatoplanum trebuie sa fiti vaccinati impotriva infectiei meningococice si *Hemophilus influenzae* sau sa fiti pe tratament profilactic antibiotic. In unele cazuri poate fi necesar tratamentul antibiotic profilactic de lunga durata pentru a reduce riscul infectiei pana cand vaccinul va avea timp sa își faca efectul.

Medicul dumneavoastra curant sau asistenta vor avea grija sa primiti vaccinarea anti-meningococica si anti-hemophilus influenzae cu cel puțin 2 saptamani inaintea primei administrari intravenoase, sau daca nu e posibil, veti primi un antibiotic pentru cel puțin 2 saptamani, pentru a reduce riscul infectiei pe durata tratamentului.

Care sunt simptomele care ar trebui sa ma alerteze in timpul tratamentului?

Vaccinarea reduce riscul de a devolta infectia, dar nu elimina riscul complet.

Va trebui sa fiti constienti de semnele si simptomele infectiei si sa informati imediat medicul dumneavoastra curant, daca aveti una din urmatoarele simptome: dureri de cap cu greata si varsaturi, dureri de cap cu gat sau ceafa intepenita, febra, eruptie, confuzie, dureri musculare severe combinate cu simptome de gripa.

Daca nu puteti contacta medicul dumneavoastra, mergeti la departamentul de Urgente si descrieti situatia medicala si terapia primita.

Care sunt pasii pe care ar trebui sa-I urmez inainte de a incepe tratamentul?

Inainte inceperii tratamentului cu Pegcecatoplanum, medicul curant va discuta importanta urmatoarelor aspecte:

- a. Primirea vaccinului impotriva meningitei si infectiei cu *Hemophilus influenzae*
- b. Intelegerea simptomelor asociate acestei infectii si ceea ce trebuie facut daca sunt prezente simptome
- c. Continuarea si intreruperea tratamentului cu Pegcecatoplanum trebuie sa fie monitorizata cu grija de catre medicul curant

In plus, veti fi monitorizati cu grija, pentru depistarea infectiei meningococice si a altor infectii, pe durata tratamentului.

Care sunt dozele de Pegcecatoplanum folosite?

Este foarte important sa nu lipsiti sau amanati oricare dintre programarile de administrare a tratamentului, in vederea continuarii blocarii eficiente a activarii complementului si a prevenirii/reducerii distrugerii vaselor de sange mici si formarii cheagurilor de sange.

Cat timp trebuie sa iau Pegcecatoplanum?

Deoarece HPN este o boala cronica Pegcecatoplanum este prevazut ca un tratament de durata.

Pacientii care au inceput tratamentul cu Pegcecatoplanum trebuie sa continue sa primeasca aceasta terapie, chiar daca se simt mai bine.

Intreruperea sau incheierea tratamentului cu Pegcecatoplanum poate cauza revenirea simptomelor HPN, dupa oprirea tratamentului cu Pegcecatoplanum.

Toti pacientii care au intrerupt tratamentul cu Pegcecatoplanum au prezentat revenirea semnelor si simptomelor HPN. Nu trebuie sa intrerupeti tratamentul cu Pegcecatoplanum fara sa discutati aceasta cu medicul dumneavoastra.

Daca planuiti sa opriti tratamentul cu Pegcecatoplanum, inainte trebuie sa vorbiti cu medicul dumneavoastra despre posibilele efecte secundare si riscuri .

Acestea pot fi:

- Urinare scazuta (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbare in starea dumneavoastra de alerta.
- Modificare ale testelor de sange: o scadere semnificativa a numarului de trombocite, deoarece ele sunt folosite in formarea cheagurilor de sange, o crestere semnificativa a distrugerii celulelor rosii, sau o crestere a nivelului seric de creatinina (afectare renala acuta)
- Dureri de piept sau angina, scurtarea respiratiei

Sunt si alte consideratii pe care trebuie sa le am in vedere cat primesc Pegcecatoplanum?

Riscurile infectioase

Datorita modului in care Pegcecatoplanum actioneaza in organismul dumneavoastra, acesta trebuie administrat cu precautie, daca aveti o infectie sistemica

Reactii alergice

Pegcecatoplanum contine o proteina care pot cauza reactii alergice la anumiti oameni. Daca prezentati semne si simptome dupa ce ati primit Pegcecatoplanum, adresati-va unui medic. Cu toate acestea, reactiile alergice raportate au fost extrem de rare.

Alte medicatii

Este important sa intelegeti ca anumite medicamente pe care le primiti nu trebuie schimbate fara a va consulta medicul. Va rugam, fiti siguri ca medicul dumneavoastra stie toate medicamentele pe care le luati.

Disfunctii Renale (rinichi) si Hepatice (ficat)

Daca suferiti de insuficienta renala sau hepatica, va rog sa informati medicul inainte de tratament.

Sarcina

Spuneti medicului inaintea inceperii tratamentului cu Pegcecatoplanum daca sunteti insarcinata sau planuiti sa ramaneti insarcinata. Pegcecatoplanum strabate placenta si poate fi regasit in sangele fatului sau nou-nascutului. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 8 luni după tratament

Alaptarea

Nu se cunoaște dacă Pegcecatoplanum se excretă în laptele uman, înastfel ca nu poate fi exclusă posibilitatea ca Pegcecatoplanum să treacă in laptele pe care copilul dumneavoastra il primește si nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente și imunoglobuline se excretă în laptele uman și din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Pegcecatoplanum și timp de până la 8 luni după tratament.

Persoanele varstnice

Nu exista date care sa sugereze ca sunt necesare precautii speciale la persoanele varstnice- desi experienta administrarii de Pegcecatoplanum la aceasta grupa de varsta este inca limitata.

Efecte adverse

Pegcecatoplanum este in general bine tolerat. Cele mai comune reactii adverse raportate in studiile clinice au fost: dureri de cap, ameteala, greata, febra (pirexie) si infectii la nivelul tractului respirator superior, rinofaringita. Durerile de cap frecvent sunt moderate si nu persista dupa faza initiala de administrare a medicamentului.

Subsemnatul,
in calitate de pacient diagnosticat cu HPN, internat in sectia, in urma parcurgerii acestor informatii despre produs (DCI: PEGCECATOPLANUM) precum si a informatiilor medicale oferite de medicul curant in Hemoglobinuria paroxistica nocturna, declar pe propria raspundere ca sunt de acord cu administrarea acestui medicament.

Mentionez ca mi s-au explicat si am inteles riscurile evolutiei in absenta acestui tratament, precum si cele legate de administrarea lui, inclusiv efectele lui adverse, conform rezumatului caracteristicilor produsului Pegcecatoplanum.

Mentionez, de asemenea, ca mi s-a raspuns la toate intrebarile legate de boala si de schema terapeutica si nu am neclaritati.

Am fost informat/a de obligativitatea imunizarii impotriva infectiei meningococice si hemophilus influenzae si sunt de acord cu procurarea si efectuarea acestuia in cel mai scurt timp.

Nume și prenume pacientData
.....

Semnătură pacient

Nume și prenume medicData
.....

Semnătură medic”

12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 411, cod (L04AJ07): DCI CROVALIMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 411, cod (L04AJ07): DCI CROVALIMABUM

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN) este o boală clonală a celulelor stem hematopoietice, caracterizată prin hemoliza nonimună, care produce un sindrom anemic cronic, diferite deficiențe de organ și complicații trombotice. HPN este cauzată de mutații somatice la nivelul genei PIGA (Xp22.1), genă care codifică o proteină implicată în biosinteza glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI). Mutația implică o deficiență totală sau parțială a ansamblului de proteine (CD55 și CD59 în special), proteine care sunt atașate la suprafața membranei celulare prin ancora GPI, și au rol în legarea complementului. Diagnosticul se bazează pe demonstrarea prin imunofenotipare prin citometrie în flux (flow-citometrie) a prezenței clonei HPN, consensurile actuale recomandând utilizarea markerilor FLAER, CD157, CD59 pentru evidențierea deficitului pe cel puțin două linii hematopoietice dintre următoarele: eritocitară, granulocitară și monocitară.

I. Indicații terapeutice

Crovalimabum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN):

- La pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) indicative pentru activitatea crescută a bolii.
- La pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni.

Nu se indica tratamentul cu Crovalimabum pentru componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN, în absența criteriilor de hemoliză.

II. Criterii de includere:

- Pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani sau peste, cu o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), dovedită prin următoarele criterii:
- Hemoliză intravasculară semnificativă (scăderea hemoglobinei, a haptoglobinei, creșterea LDH > 1,5 x nivelul maxim normal, prezența reticulocitozei și a schizocitelor pe frotiul sanguin periferic) cu evidența deficitului de organ (cel puțin un deficit):
 - Anemie semnificativă cu dependență/istoric de transfuzii
 - Tromboză venoasă sau arterială
 - Hipertensiune sau insuficiență pulmonară neexplicată de altă patologie
 - Insuficiență renală neexplicată de altă patologie
 - Durere abdominală recurentă sau disfagie care necesită spitalizare sau analgezie cu opiacee
- Prezența clonei majore leucocitare HPN $\geq 10\%$ identificată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale (cel puțin două dintre liniile hematopoietice eritocitară, granulocitară și monocitară utilizând cel puțin markerii FLAER, CD157 pentru monocite și granulocite (ambii markeri obligatoriu), CD59 (pentru eritrocite)).
- Excluderea altor cauze de hemoliză intravasculară.
- Pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu un inhibitor al componentei complementului 5 (C5) cel puțin în decursul ultimelor 6 luni.

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Pacienți cu infecție neremisă cu *Neisseria meningitidis*;
- Pacienți care nu sunt vaccinați în prezent împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția cazului în care urmează tratament profilactic cu antibiotice adecvate în decurs de 2 săptămâni după vaccinare;
- Crovalimabum nu este recomandat în timpul sarcinii decât dacă starea clinică a pacientei necesită tratament. Deoarece nu se cunoaște dacă Crovalimabum se excretă în laptele uman și nu poate fi exclus un risc pentru sugarul alăptat, trebuie luată în considerare întreruperea alăptării sau întreruperea tratamentului cu Crovalimabum, având în vedere beneficiul alăptării pentru sugar și beneficiul tratamentului pentru mamă;
- Infirmarea HPN ca și cauză pentru hemoliza intravasculară;
- Lipsa criteriilor de anemie semnificativă cu deficit de organ si/sau istoric de transfuzii;
- Clona majoră HPN sub 10% (evaluată prin imunofenotipare prin citometrie în flux conform ghidurilor internaționale menționate la criteriile de includere).

IV. Tratament

Obiectivele tratamentului

- Normalizarea parametrilor hematologici (normalizarea trombocitelor, corectarea hemoglobinei, normalizarea LDH/haptoglobinei)
- Prevenirea recăderilor, crizelor de hemoliză, necesarului transfuzional
- Pacientul trebuie să completeze anexa 1 la inițierea tratamentului cu Crovalimabum

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare administrată sub formă de perfuzie intravenoasă (în ziua 1), urmată de patru doze de încărcare suplimentare, administrate săptămânal prin injecție subcutanată (în zilele 2, 8, 15 și 22).

Doza de întreținere se administrează începând cu ziua 29 și este apoi administrată la interval de 4 săptămâni prin injectare subcutanată.

Pentru pacienții care efectuează conversia de la tratamentul cu un alt inhibitor al complementului, prima doză de încărcare de Crovalimabum trebuie administrată intravenos în momentul următoarei administrări programate a inhibitorului de complement.

Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, conform Tabelului 1.

În cadrul schemei terapeutice este permisă o modificare a momentului administrării cu 2 zile față de ziua de administrare programată (cu excepția zilei 1 și 2). Dacă se întâmplă acest lucru, doza ulterioară trebuie administrată conform schemei obișnuite.

Tabelul 1. Schema terapeutică pentru Crovalimabum în funcție de greutatea corporală

Greutate corporală	≥40 kg până la <100 kg	≥100 kg
Doză de încărcare Ziua 1	1000 mg (intravenos)	1500 mg (intravenos)
Ziua 2, 8, 15 și 22	340 mg (subcutanat)	340 mg (subcutanat)

Greutate corporală	≥40 kg până la <100 kg	≥100 kg
Doză de întreținere (Ziua 29 și Q4W ^a ulterior)	680 mg (subcutanat)	1020 mg (subcutanat)

^a Q4W = la interval de 4 săptămâni

Mod de administrare

Crovalimabum se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă (prima doză) și sub formă de injecție subcutanată (dozele ulterioare).

Administrarea intravenoasă: Crovalimabum trebuie preparat pentru administrare intravenoasă utilizând o tehnică aseptică adecvată. Crovalimabum trebuie diluat și administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 60 minute ±10 minute (1000 mg) sau de 90 minute ±10 minute (1500 mg). Crovalimabum nu trebuie administrat prin injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. Perfuzia cu Crovalimabum poate fi încetinită sau întreruptă dacă pacientul dezvoltă o reacție asociată perfuziei. Perfuzia trebuie oprită imediat dacă pacientul prezintă o reacție de hipersensibilitate gravă.

Administrarea subcutanată: Crovalimabum trebuie utilizat nediluat și trebuie preparat utilizând o tehnică aseptică adecvată. Se recomandă injectarea Crovalimabum la nivelul abdomenului. În zona abdomenului, locurile de injectare trebuie alternate la fiecare injecție. Injecțiile nu trebuie niciodată administrate în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, cu echimoze, eritematoasă, indurată sau nu este intactă.

Administrarea de către pacient și/sau persoana care îl îngrijește: După instruirea corespunzătoare asupra tehnicii de injectare subcutanată, pacientul își poate autoadministra Crovalimabum sau persoana care îl îngrijește poate administra Crovalimabum fără supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății (PDS), dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat

Durata tratamentului

Crovalimabum este destinat tratamentului pe termen lung, cu excepția cazului în care întreruperea administrării acestui medicament este indicată clinic.

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

Dacă întreaga doză planificată sau doar o parte a dozei planificate de Crovalimabum este omisă, doza omisă sau restul dozei planificate trebuie administrată cât mai curând posibil, înainte de ziua în care trebuie utilizată următoarea doză programată. Doza următoare trebuie administrată apoi în ziua programată obișnuită pentru administrare. A nu se utiliza o doză dublă sau a nu se administra o doză mai mare decât cea prescrisă în aceeași zi, pentru a compensa doza uitată.

Modificarea dozei

Modificarea dozei de întreținere este necesară dacă se modifică greutatea corporală a pacientului cu 10% sau mai mult, pentru a fi în mod consecvent mai mare sau mai mică de 100 kg în timpul tratamentului (vezi Tabelul 1 pentru doza recomandată). În consecință, greutatea corporală a pacientului trebuie monitorizată periodic și permanent, după caz.

- Nu este necesară ajustarea dozei de Crovalimabum la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste și greutate corporală ≥ 40 kg. Siguranța și eficacitatea Crovalimabumului la copii cu vârsta sub 12 ani și la copii cu greutatea corporală < 40 kg nu au fost încă stabilite.
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani, deși experiența privind utilizarea Crovalimabumului la pacienții vârstnici în studiile clinice este limitată.

Atenționări și precauții speciale

Infecție meningococică gravă și vaccinare:

Din cauza mecanismului său de acțiune, utilizarea Crovalimabum poate crește susceptibilitatea pacientului la infecții meningococice (septicemie și/sau meningită). Pentru a reduce riscul de infecție, toți pacienții trebuie vaccinați cu un vaccin meningococic tetravalent cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a li se administra prima doză de Crovalimabum. Dacă la un pacient nevaccinat este indicat tratamentul imediat cu Crovalimabum, vaccinul necesar trebuie administrat cât mai curând posibil, iar pacienților trebuie să li se administreze profilactic antibiotice, din momentul în care încep tratamentul cu Crovalimabum și până la 2 săptămâni după vaccinare. Vaccinurile împotriva serogrupurilor A, C, Y, W și B, dacă sunt disponibile, sunt recomandate pentru prevenirea infecțiilor cu cele mai frecvente serogrupuri meningococice patogene. Pacienții trebuie să fie la zi cu vaccinările, conform ghidurilor locale actuale. Dacă pacientul trece de la tratamentul cu un alt inhibitor al complementului terminal, medicii trebuie să verifice dacă vaccinarea meningococică este efectuată în conformitate cu ghidurile locale privind vaccinarea.

Reacții de tip III mediate de complexe imune:

La pacienții care trec de la utilizarea de alți inhibitori ai C5 (de exemplu eculizumab sau ravulizumab), se pot forma complexe imune mediate de anticorpi care leagă epitopi diferiți pe C5. Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați în primele 30 de zile după trecerea de la eculizumab sau ravulizumab la Crovalimabum (sau viceversa) pentru apariția simptomelor reacțiilor de tip III mediate de complexe imune (artralgie, erupții cutanate, pirexie, astenie etc.).

În cazul reacțiilor de tip III mediate de complexe imune ușoare sau moderate poate fi luată în considerare administrarea unui tratament simptomatic (de exemplu corticosteroizi topici, antihistaminice, antipiretice și/sau analgezice). În cazul reacțiilor severe, se poate iniția și ulterior se poate reduce treptat tratamentul cu corticosteroizi cu utilizare orală sau parenterală, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Reacțiile adverse sunt prezentate în Tabelul 2 în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 2: Reacții adverse la pacienții tratați cu Crovalimabum

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (MedDRA)	Categorie frecvență
Infecții și infestări	Infecție a căilor respiratorii superioare Pneumonie	Foarte frecvente
	Infecție a căilor respiratorii Infecție de tract urinar Rinofaringită	Frecvente
	Sepsis Șoc septic Bacteriemie Pielonefrită	Mai puțin frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (MedDRA)	Categorie frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Reacții de tip III mediate de complexe imune	Foarte frecvente
	Hipersensibilitate	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Foarte frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală Diaree	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupții cutanate	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvente
	Astenie Fatigabilitate	Frecvente
	Reacție la locul injectiei	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție asociată perfuziei Reacție asociată injectiei	Foarte frecvente Frecvente

V. Întreruperea tratamentului

HPN este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu Crovalimabum pe parcursul vieții pacientului. Dacă pacienții cu HPN trebuie să întrerupă tratamentul cu Crovalimabum, aceștia ar trebui să fie monitorizați atent pentru semne și simptome de hemoliză, identificate prin creșterea LDH, scăderea bruscă a hemoglobinei, sau reapariția simptomelor cum ar fi oboseala, hemoglobinuria, durerile abdominale, dificultăți de respirație (dispnee), evenimente vasculare adverse majore (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă. Monitorizați orice pacient care trebuie să întrerupă Crovalimabum timp de cel puțin 16 săptămâni pentru a detecta hemoliza și alte reacții. Dacă apar semne și simptome de hemoliză după întreruperea tratamentului, inclusiv LDH crescut, luați în considerare reluarea tratamentului cu Crovalimabum.

- Reacții de hipersensibilitate severe.
- Reacții severe legate de locul perfuzie sau injectare.
- Infecții severe sau agravarea unei infecții sistemice;
- Pierderea eficacității (ex. hemoliză intravasculară persistentă)
- Decizia pacientului.

VI. Prescriptori

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

13. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 422, cod (L01FX20): DCI TREMELIMUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 422, cod (L01FX20): DCI TREMELIMUMABUM + DCI DURVALUMABUM

I. Indicații: (fac obiectul unui contract cost volum)

- 1. Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum este indicat pentru tratamentul de primă linie la pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.**
- 2. Durvalumabum în monoterapie este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienții adulți cu carcinom hepatocelular (CHC) în stadiu avansat sau nerezecabil.**

Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 106 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii de includere (pentru ambele indicații):

- Pacienți diagnosticați cu CHC avansat sau nerezecabil, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic noninvaziv al CHC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză.
- Pacienții cu CHC netratați anterior cu terapii sistemice, care nu sunt eligibili pentru terapii curative sau alte terapii locale sau care au progresat după terapii curative (chirurgicale) și/sau locale sau pacienții care au contraindicații operatorii sau pacienții cu CHC potențial rezecabil care refuză intervenția chirurgicală.
- Fără terapie anterioară pentru CHC avansat sau nerezecabil.
- CHC BCLC stadiul B (care nu este eligibil pentru terapie loco-regională) sau stadiul C.
- Scor CHILD-PUGH A.
- Pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HVB (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic.
- ECOG 0-1.

Nota: Inițierea tratamentului cu combinația Tremelimumab +Durvalumab sau în monoterapie Durvalumab va fi decisă de medicul curant, în funcție de profilul individual al fiecărui pacient și cu acordul acestuia, ținând cont de faptul că, dubla imunoterapie urmărește maximizarea supraviețuirii pe termen lung, dar cu toxicitate mai ridicată, iar monoterapia este o opțiune de preferat pentru pacienții cu comorbidități și/sau risc crescut de toxicitate.

III. Criterii de excludere (pentru ambele indicații):

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte – colangiocarcinom și HCC – criteriu de excludere doar pentru pacienții diagnosticați histologic, care nu se încadrează în criteriile AASLD de diagnostic non-invaziv.
- Tromboză de ram major de venă portă.
- Metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă.
- Ascita moderată sau severă.
- Istoric de encefalopatie hepatică.
- Coinfecția cu VHB și VHC – pacienții cu antecedente de infecție cu VHC, dar care sunt negativi pentru ARN VHC prin PCR sunt considerați neinfecțați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament.
- Coinfecția cu VHB și VHD.

Nota: Au fost excluși din studiile clinice pacienții cu următoarele: scor Child-Pugh B sau C, tromboză în trunchiul principal al venei porte, transplant hepatic, hipertensiune arterială necontrolată, metastaze cerebrale prezente sau în istoric, compresie medulară, infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și C sau B și D, hemoragie gastrointestinală (GI) activă sau documentată anterior în interval de 12 luni, ascită care a necesitat intervenție non-farmacologică în interval de 6 luni, encefalopatie hepatică în interval de 12 luni înainte de începerea tratamentului, tulburări autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior. În absența datelor, Tremelimumabum trebuie utilizat cu prudență la aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului potențial beneficiu/risc la nivel individual.

IV. Doze si mod de administrare:

Pentru indicația 1: Doza recomandată de Tremelimumabum este de 300 mg ca doză unică administrată în asociere cu Durvalumabum 1500 mg în Ciclu 1/Ziua 1, urmată de Durvalumabum 1500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni.

Tremelimumabum se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră.

Când Tremelimumabum este administrat în asociere cu Durvalumabum, se administrează ca perfuzie intravenoasă separată înainte de Durvalumabum, în aceeași zi. A se vedea RCP pentru informații despre administrarea Durvalumabum.

Pentru indicația 2: Doza recomandată de Durvalumabum în monoterapie este de 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră.

V. Modificările dozei:

Pacienților cu CHC și greutate corporală de 40 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu Tremelimumabum 4 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 40 kg.

Pentru Durvalumabum, pacienților cu greutate corporală de 30 kg sau mai mică trebuie să li se administreze o doză stabilită în funcție de greutatea corporală, echivalentă cu Durvalumabum 20 mg/kg până când greutatea corporală este mai mare de 30 kg.

Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei de Durvalumabum în timpul tratamentului de asociere cu Tremelimumabum sau în timpul tratamentului cu administrare în monoterapie.

Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.

Reacții asociate administrării perfuziei

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale reacțiilor asociate administrării perfuziei. Au fost raportate reacții severe asociate perfuziei la pacienții cărora li s-a administrat Tremelimumabum în asociere cu Durvalumabum.

Atenționări și precauții speciale

Siguranța administrării Tremelimumabum 300 mg ca doză unică în asociere cu Durvalumabum se bazează pe datele cumulate de la 462 de pacienți cu CHC (grup CHC) din studiul HIMALAYA și un alt studiu la pacienți cu CHC, studiul 22.

Cele mai frecvente (> 10%) reacții adverse au fost erupții cutanate tranzitorii (32,5%), prurit (25,5%), diaree (25,3%), dureri abdominale (19,7%), valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (18,0%), pirexie (13,9%), hipotiroidism (13,0%), tuse/tuse productivă (10,8%) și edem periferic (10,4%).

Cele mai frecvente (> 3%) reacții adverse (NCI CTCAE de Grad ≥ 3) au fost valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (8,9%), lipazemie crescută (7,1%), amilazemie crescută (4,3%), și diaree (3,9%).

Cele mai frecvente (> 2%) reacții adverse grave au fost colită (2,6%), diaree (2,4%) și pneumonie (2,2%). Frecvența întreruperii tratamentului din cauza reacțiilor adverse a avut loc la 6,5% dintre pacienți.

Cele mai frecvente reacții adverse care au condus la întreruperea tratamentului au fost hepatita (1,5%) și valoare serică a aspartat aminotransferazei crescută/ valoare serică a alanin aminotransferazei crescută (1,3%).

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Tremelimumabum și/sau Durvalumabum la pacienții vârstnici ($\geq$ 65 de ani).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de Tremelimumabum și/sau Durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Datele de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a trage concluzii cu privire la acest grup de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de Tremelimumabum și/sau Durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Tremelimumabum nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Datele Durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt destul de limitate pentru a stabili o concluzie la această populație de pacienți.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice)
- Toxicitate inacceptabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

VII. prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală.”

14. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 428, cod (V10XX05): DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

"Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 428, cod (V10XX05): DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN

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

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN (LVT) în combinație cu terapia de deprivare de androgeni (TPA) cu sau fără inhibarea căii receptorilor androgeni (RA) este indicat în tratamentul pacienților adulți cu cancer prostatic progresiv, rezistent la castrare, în stadiu metastatic (mCRPC), cu antigen de membrană specific prostatei (PSMA), tratați anterior cu inhibarea căii RA și chimioterapie pe bază de taxani.

II. Criterii de includere:

- Diagnostic de carcinom al prostatei, confirmat histopatologic
- Vârsta ≥ 18 ani
- ECOG 0-2
- Pacienți cu speranță de viață >6 luni
- Orhiectomie anterioară și/sau terapie continuă de deprivare androgenică și nivel de castrare al testosteronului seric (<50 ng/dl sau $<1,7$ nmol/l)
- Status PSMA pozitiv obținut după scanare PSMA PET-CT, definit ca prezența a cel puțin unei leziuni tumorale captante, cu captarea traserului PSMA mai mare/intensă decât la nivelul unui ficat sănătos
- Pacienții trebuie să fi primit anterior minim o linie de tratament cu ARPI (Androgen Receptor Pathway Inhibitor)
- Pacienții trebuie să fi primit anterior cel puțin 1 schema de chimioterapie pe bază de taxani
- Progresie mCRPC, definită astfel:
 - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA, și/sau
 - boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST)
- Minimum o (≥ 1) leziune metastatică identificată prin tomografie computerizată (CT) sau rezonanță magnetică (RMN) sau scintigrafie osoasă
- Funcție adecvată:
 - renală (creatinină serică $\leq 1.5 \times$ LSN sau Clcr ≥ 50 ml/min)
 - hematologică (leucocite (WBC) $\geq 2.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, număr absolut de neutrofile (ANC) $\geq 1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, trombocite $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobină (Hb) ≥ 9 g/dl)
 - hepatică (bilirubina totală $\leq 1.5 \times$ LSN, ALT sau AST $\leq 3.0 \times$ LSN sau $\leq 5.0 \times$ LSN la pacienții cu metastaze hepatice)

III. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Metastaze simptomatice instabile la nivelul sistemului nervos central
- Compresie simptomatică sau iminentă clinic/radiologic a măduvei spinării
- Afecțiuni medicale grave concomitente cum ar fi, dar fără a se limita la ICC cls. NYHA III/IV, istoric de sindrom congenital de QT prelungit, infecții necontrolate, hepatită activă B sau C, sau alte comorbidități semnificative (în opinia medicului curant)
- Pacienți ale căror leziuni captante PSMA, care depășesc criteriile dimensionale în axa scurtă (organe ≥ 1 cm, ganglioni limfatici $\geq 2,5$ cm, oase - componenta de țesut moale ≥ 1 cm) și au captare

mai mică sau egală cu captarea la nivelul unui ficat sănătos. Acești pacienți sunt considerați PSMA negativi și sunt neeligibili.

IV. Statusul PSMA și selecția pacienților

Terapia țintită PSMA va fi eficientă doar împotriva leziunilor tumorale cu o expresie suficientă a receptorului țintă (PSMA).

Modelul și intensitatea de exprimare a PSMA la nivel tumoral trebuie evaluate cu ajutorul imagisticii moleculare PSMA PET-CT (68Ga-PSMA PET, 18F-PSMA PET) utilizând trăsori aprobați la nivel european sau local de către organismele de reglementare competente (EMA, ANMDMR).

Heterogenitatea tumorală PSMA, intra- și inter-lezională, este frecventă în cancerul de prostată. De asemenea, conversia de la fenotipul PSMA-pozitiv la cel PSMA-negativ, pe parcursul bolii, este raportată în mod frecvent pentru metastazele hepatice, dar nu numai.

În acest sens, pentru a exclude existența unei fracțiuni relevante clinic de leziuni negative pentru PSMA (metastaze limfatice sau viscerale, leziuni osoase active/litice), se recomandă (ghiduri EANM, SNMMI) efectuarea unui comparator imagistic:

- Imagistică moleculară (de ex. DWI RMN sau chiar [18F]FDG-PET, dacă este disponibil) – recomandare puternică
- Convențional (de ex. CT, RMN)

Pacienții mCRPC, eligibili pentru terapia țintită PSMA, trebuie să prezinte status PSMA-pozitiv definit ca prezența a cel puțin unei leziuni metastatice PSMA-pozitive și fără leziuni PSMA negative.

Prezența *leziunilor pozitive pentru PSMA* este definită ca o preluare (*uptake*) al trăsorului PSMA (de ex. 68Ga-PSMA-11) mai mare decât cea a parenchimului hepatic într-una sau mai multe leziuni metastatice, de orice dimensiune și în orice sistem sau organ.

Prezența *leziunilor negative pentru PSMA* este definită ca o preluare (*uptake*) al trăsorului PSMA (de ex. 68Ga-PSMA-11) egală cu, sau mai scăzută decât, cea a parenchimului hepatic în:

- Orice ganglion limfatic cu ax scurt de cel puțin 2,5 cm ($\geq 2,5$ cm)
- Orice leziuni metastatice de organ (viscerală) cu ax scurt de cel puțin 1,0 cm (≥ 1 cm)
- Orice leziune osoasă metastatică cu o componentă de țesut moale de cel puțin 1,0 cm pe ax scurt (≥ 1 cm)

Pacienții cu una sau mai multe leziuni metastatice PSMA-negative care îndeplinesc oricare dintre criteriile de mai sus sunt considerați ne-eligibili.

După determinarea eligibilității, **recomandarea** privind inițierea terapiei PSMA-țintite va fi luată de către medicul oncolog **în urma prezentării cazului respectiv în comisia multidisciplinară.**

În urma acestei recomandări, medicul curant, în specialitatea Oncologie Medicală, va trimite către Subcomisia de terapii cu radioliganzi din cadrul Ministerului Sănătății, un referat de specialitate prevăzut în anexa nr 1 prin care va solicita avizarea efectuării tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

După obținerea avizului, pacientul va fi luat în evidența Centrului de Terapie cu radionuclizi desemnat în avizul Subcomisiei de terapii cu radioliganzi (stabilit în funcție de încărcătura cu pacienți pe centre și opțiunea pacientului exprimată în referat dacă aceasta este exprimată) în care va efectua tratamentul.

V. Doze si mod de administrare:

Instructiuni importante de siguranță

Medicamentele radiofarmaceutice, inclusiv LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, trebuie utilizate de către profesioniștii din domeniul sănătății și sub controlul acestora, care sunt calificați prin instruire specifică și care au experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice și ale căror experiență și instruire au fost aprobate de agenția guvernamentală competentă (CNCAN – Comisia Națională pentru Controlul Activităților Nucleare), autorizată să licențieze utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.

Compoziție calitativă și cantitativă

Un ml de soluție conține LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN 1.000 MBq la data și ora calibrării.

Nivelul total de radioactivitate pe flacon cu doză unică este de 7.400 MBq (7,4 GBq) $\pm$ 10% la ora și data administrării.

Data fiind activitatea volumetrică fixă de 1.000 MBq/ml la ora și data calibrării, volumul de soluție din flacon poate varia între 7,5 ml și 12,5 ml pentru a furniza nivelul necesar de radioactivitate la ora și data administrării.

Flaconul este introdus într-un recipient din plumb pentru protecție împotriva radiațiilor.

Doze

Schema recomandată de tratament cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este de 7400 MBq (7,4 GBq) administrat intravenos, la intervale de 6 săptămâni ($\pm$ 1 săptămână), până la un total de 6 doze dacă nu există progresia bolii sau apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

Pacienții cărora li s-au administrat 4 doze de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN vor fi reevaluați (inclusiv PSMA PET-CT) pentru documentarea răspunsului, semnelor de boală reziduală și tolerabilitate, putând să li se administreze până la 2 doze suplimentare, în funcție de decizia medicului.

Castrarea medicală cu analog al hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH) trebuie continuată pe durata tratamentului la pacienții care nu sunt castrați chirurgical.

Absorbție

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN administrat intravenos este biodisponibil imediat și complet. Biodistribuția LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN arată absorbție primară la nivelul glandelor lacrimale, glandelor salivare, rinichilor, peretelui vezicii urinare, ficatului, intestinului subțire și intestinului gros (colon stâng și drept). Dozele absorbite estimate sunt prezentate în RCP produs.

Mod de administrare

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este o soluție injectabilă/perfuzabilă, gata de utilizare, doar pentru o singură utilizare.

Instructiuni pentru administrare

Doza recomandată de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN poate fi administrată intravenos sub formă de injecție, utilizând metoda administrării prin injectare cu ajutorul unei seringi, sub formă de perfuzie utilizând metoda gravitației sau sub formă de perfuzie utilizând metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare.

Atunci când se utilizează metoda gravitației sau metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare, LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie perfuzat direct din recipientul original.

La administrarea unei doze reduse de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, după modificarea dozei determinată de o reacție adversă, trebuie utilizată metoda de administrare cu ajutorul unei seringi sau metoda de administrare cu ajutorul pompei peristaltice de perfuzare.

Când se utilizează metoda gravitației pentru a administra o doză redusă de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, doza trebuie ajustată înainte de administrare, pentru a se evita administrarea unui volum incorect de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Înainte de administrare, cateterul intravenos utilizat exclusiv pentru administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie spălat cu ≥ 10 ml soluție injectabilă de clorură de sodiu sterilă 9 mg/ml (0,9%) pentru a asigura permeabilitatea venoasă și a reduce la minimum riscul de extravazare.

Cazurile de extravazare trebuie tratate conform recomandărilor instituționale.

Pacienții trebuie sfătuiți să se hidrateze bine și să urineze frecvent înainte și după administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Instrucțiuni privind modul de preparare și metodele de administrare intravenoasă a LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN sunt prezentate detaliat în RCP-ul produsului.

Instrucțiuni pentru externare

Pacienții care au primit un tratament cu produse radiofarmaceutice cum este LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN pot fi externați (spitalizare de zi sau spitalizare continuă) numai dacă dozele efective ce ar putea fi primite de membrii familiei și de alte persoane implicate în îngrijirea acestora, cauzate de activitatea reziduală, nu depășesc constrângerile de doză stabilite conform normelor CNCAN:

- 1 mSv pentru copii și pentru embrion/făt;
- 3 mSv pentru adulți cu vârsta de până la 60 de ani;
- 15 mSv pentru adulți cu vârsta de peste 60 de ani.

Titularul autorizației CNCAN de securitate radiologică pentru desfășurarea practicii de medicină nucleară (centrul unde are loc administrarea), prin consultarea unui expert în fizică medicală, trebuie să stabilească procedura pentru externarea pacienților cărora li s-a administrat acest produs radiofarmaceutice în scop terapeutic.

Procedura va demonstra că sunt îndeplinite constrângerile de doză prevăzute în normele de securitate radiologică emise de CNCAN și va cuprinde cel puțin următoarele:

- stabilirea nivelului pentru activitatea reziduală sau a debitului de doză măsurat la 1 m de pacient, peste care pacienții pot fi externati;
- protocolul de măsurare;
- înregistrarea măsurărilor făcute la externare.

La externare, pacientului îi vor fi înmânate instrucțiuni scrise privind comportamentul acestuia în raport cu aparținătorii și membrii familiei și perioadele de timp pentru care aceste instrucțiuni trebuie să fie urmate.

După fiecare administrare a LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, pot fi avute în vedere următoarele recomandări generale pentru pacienți, împreună cu proceduri și reglementări naționale, locale și instituționale:

- Se limitează contactul apropiat (mai puțin de 1 metru) cu alte persoane timp de 2 zile sau cu copiii și femeile gravide timp de 7 zile;

- Se evită activitatea sexuală timp de 7 zile;
- Se doarme într-o altă cameră, separat de alte persoane timp de 3 zile, de copii timp de 7 zile sau de femei gravide timp de 15 zile.

Modificările dozei

Tratarea reacțiilor adverse severe sau intolerabile poate necesita întreruperea temporară a dozei, scăderea dozei sau oprirea permanentă a tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Dacă o amânare a tratamentului, cauzată de o reacție adversă, persistă timp de >4 săptămâni, tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie întrerupt.

Doza de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN poate fi redusă cu 20%, la o activitate radioactivă de 5900 MBq, o singură dată; doza nu trebuie crescută din nou.

Dacă un pacient prezintă în continuare reacții adverse care ar necesita o reducere suplimentară a dozei, tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie întrerupt.

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

Justificare privind raportul individual beneficiu/risc

Pentru fiecare pacient, expunerea la radiații trebuie să poată fi justificată de beneficiul probabil. În fiecare caz, activitatea administrată trebuie să fie cât mai redusă posibil pentru a se obține efectul terapeutic necesar.

Risc asociat expunerii la radiații

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN contribuie la expunerea generală, cumulativă pe termen lung la radiații a pacientului. Expunerea cumulativă, pe termen lung, la radiații este asociată cu un risc crescut de cancer. Trebuie redusă la minimum expunerea la radiații a pacienților, personalului medical și a altor persoane în timpul și după tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, conform bunelor practici instituționale de securitate radiologică, procedurilor de gestionare a pacienților și instrucțiunilor pentru pacient privind protecția radiologică ulterioară, la domiciliu.

Pregătirea pacientului

Pacienții trebuie încurajați să crească consumul de lichide și să urineze cât mai des posibil pentru a reduce iradierea vezicii urinare, mai ales după niveluri crescute de activitate, cum ar fi terapia cu Radionuclizi (LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN). Înainte de externarea pacientului, medicul de medicină nucleară sau profesionistul din domeniul sănătății trebuie să explice măsurile preventive de protecție radiologică pe care pacientul trebuie să urmeze pentru a reduce la minimum expunerea altor persoane la radiații.

Mielosupresie

Mielosupresia a apărut frecvent la pacienții cărora li s-a administrat LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Analizele hematologice de laborator, inclusiv hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de neutrofile și număr de trombocite, trebuie efectuate înaintea și în timpul tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN trebuie suspendată temporar, doza trebuie redusă sau întreruptă definitiv și pacienții trebuie tratați clinic după cum se consideră necesar, pe baza severității mielosupresiei.

Toxicitate renală

Toxicitatea renală poate apărea frecvent la pacienții cărora li s-a administrat LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Înainte și după administrarea LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, pacienții trebuie încurajați să crească consumul de lichide orale și să urineze cât mai des posibil.

Analizele de laborator privind funcția renală, inclusiv creatininemie serică și Clcr calculată, trebuie efectuate înainte și după tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Administrarea trebuie suspendată temporar, doza trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă definitiv în funcție de severitatea toxicității renale.

Insuficiență renală/hepatică

Este necesară o atenție specială asupra raportului beneficiu-risc la acești pacienți, dat fiind că este posibilă o expunere crescută la radiații.

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu este metabolizată hepatic sau renal.

LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este eliminată, în principal, pe cale renală.

Se anticipează că expunerea (ASC) la LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN va crește proporțional cu gradul de insuficiență renală (creștere cu 20% la pacienții cu insuficiență renală ușoară comparativ cu funcție renală normală). Timpul de înjumătățire a dozei la nivel renal a crescut la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la funcție renală normală, respectiv 51 ore față de 37 ore. Funcția renală și reacțiile adverse trebuie monitorizate frecvent la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu Clcr inițial <50 ml/minut sau boală renală în stadiu terminal.

Monitorizarea tratamentului

Analizele de laborator trebuie să fie efectuate înaintea și în timpul tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN. Este posibil ca dozarea să trebuiască să fie modificată pe baza rezultatelor analizelor (vezi RCP):

- Hematologie (hemoglobină, număr de leucocite, număr absolut de neutrofile, număr de trombocite)
- Funcția renală (creatininemie serică, clearance-ul calculat al creatininei [CLcr])
- Funcția hepatică (alaninaminotransferază, aspartataminotransferază, fosfatază alcalină, albuminemia serică, bilirubinemie totală)

Este posibil ca dozarea tratamentului să trebuiască să fie modificată pe baza rezultatelor analizelor. Modificările recomandate ale dozei de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN la apariția reacțiilor adverse sunt furnizate în RCP (Rezumatul caracteristicilor produsului).

Un instrument util de monitorizare al tratamentului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN este *urmărirea PSA* (Prostate Specific Antigen). Urmărirea valorilor PSA trebuie obținută după fiecare ciclu/doză de tratament, precum și la 4–6 săptămâni după încheierea terapiei și interpretată conform criteriilor PCWG3. Din cauza posibilității de apariție a unui fenomen de PSA flare-up (wash-out effect) sau a unui răspuns întârziat la tratament, valorile PSA devin un marker de încredere la 2–3 săptămâni după al doilea ciclu. În acest context și după acest moment, fiecare creștere de > 25% ar trebui considerată rezistență la tratament și ar trebui să determine re-stadializarea imagistică a pacientului.

De asemenea, pentru monitorizarea tratamentului LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN se recomandă efectuarea unei investigații SPECT (*177Lu-SPECT*) după fiecare ciclu/doză de tratament. Nu există o practică medicală europeană unificată cu privire la momentul ideal de efectuarea a acestei investigații imagistice, dar recomandările variază între > 2 ore post-perfuzie până la < 72 ore post-perfuzie. *177Lu-SPECT* va servi ca un instrument imagistic ușor disponibil pentru urmărirea răspunsului la nivelul leziunilor PSMA-pozitive (urmărirea volumului tumoral - TV).

Modificările volumului tumoral PSMA-avid (determinate cu ajutorul 177Lu-SPECT/CT post-perfuzie) împreună cu evoluția PSA, dincolo de ciclul/doza 2 de tratament, sunt *factori de prognostic* pentru supraviețuirea generală a pacienților tratați cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN.

Un fenomen de *flare-up al durerii* asociate încărcăturii tumorale poate apărea în prima săptămână după tratament, dar la pacienții care răspund la terapie acest simptom se ameliorează frecvent, sub nivelul inițial, după a doua săptămână. Agravarea inițială a durerii poate fi cauzată de edemul indus de radiații, dar care răspunde, de obicei, la medicația antiinflamatoare steroidiană sau nonsteroidiană. În cazuri severe, pot fi folosite temporar opioide. Odată ce testele de laborator intermediare demonstrează răspunsul PSA, se poate reduce doza/utilizarea analgezicelor.

Investigația PSMA PET-CT poate fi folosită pentru monitorizarea tratamentului și evaluarea răspunsului cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, dar nu mai frecvent (conform ghidurilor de practică EANM-SNMMI) de o dată la 12 săptămâni și poate fi înlocuită, când nu este disponibilă, cu monitorizarea 177Lu-SPECT.

Se va efectua investigația PSMA PET-CT pentru evaluarea răspunsului la finalul terapiei cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN, dar nu mai devreme de 8 săptămâni de la ultima doză de LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN sau oricând pe parcursul terapiei se suspectează, pe baza tabloului clinic și paraclinic, progresia bolii.

Grupe speciale de pacienți:

Vârstnici

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

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată cu CLcr ≥ 50 ml/minut conform formulei Cockcroft-Gault.

Nu se recomandă tratamentul cu LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă, cu CLcr < 50 ml/minut sau cu boală renală în stadiu terminal deoarece profilul farmacocinetic și siguranța LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu au fost studiate la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

VII. Durata tratamentului:

Tratamentul trebuie administrat până la un total de 6 doze dacă nu există progresia bolii sau apariția unui nivel inacceptabil de toxicitate.

VIII. Prescriptori:

Medici cu specialitatea oncologie medicală recomandă includerea pacientului în tratament în urma analizei cazului în comisia multidisciplinară a unității sanitare.

Administrare: Medici din specialitatea medicină nucleară, numai în centre specializate și autorizate pentru utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice, în baza avizului emis de Subcomisia de terapii cu radioliganzi din cadrul Ministerului Sănătății.

Medicamentele radiofarmaceutice, trebuie utilizate de către profesioniștii din domeniul sănătății și sub controlul acestora, care sunt calificați prin instruire specifică și care au experiență în utilizarea și manipularea în siguranță a medicamentelor radiofarmaceutice și ale căror experiență și instruire au fost aprobate de CNCAN, autorizată să licențieze utilizarea medicamentelor radiofarmaceutice.”

Anexa 1

Denumirea Spital/ secția/compartiment

CERERE DE EVALUARE A INDICAȚIEI DE TRATAMENT CU ^{177}Lu -PSMA-617 (DCI LUTETIUM (^{177}Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN)

Către: Subcomisia de terapii cu radioliganzi a Ministerului Sănătății

(se va completa în trei exemplare, unul care rămâne la Subcomisia de terapii cu radioliganzi, unul care va fi trimis Centrului de Medicină Nucleară desemnat, în cazul avizului favorabil și unul care va fi trimis medicului curant)

- Nume:	- Prenume:
- CNP:	- CI:
- Vârstă:	- Tel:
- Adresă:	- E-mail:

-Diagnostic curent complet (stadializare, clinic, status PSMA,...)		Greutate (kg)
Stadiu la diagnostic:	Ex HP nr/data (se va atasa)	ECOG PS la diagnostic:
- Diagnostic secundare:		CONTROLAT DA/NU
- 1		-
- 2		-
- 3		-
- Centrul de Medicină Nucleară din România unde se propune administrarea terapiei cu ^{177}Lu -PSMA-617 (DCI LUTETIUM (^{177}Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN)* - 1 - 2 - 3 - 4		

* Subcomisia de terapii cu radioliganzi va propune Centrul de Medicină Nucleară unde se va efectua procedura, respectând ordinea preferințelor pacientului.

A. ELEMENTE DE SUSȚINERE A DIAGNOSTICULUI

Diagnostic curent complet:
Status castrare: - Orhiectomie ☐ sau - ADT ☐
Nivel de castrare al testosteronului seric (<50 ng/dl sau <1,7 nmol/l): DA / NU
Status metastatic: DA / NU
Minimum o (≥ 1) leziune metastatică PSMA + prezentă curent la investigațiile imagistice: - PET-CT PSMA (se va atașa rezultatul investigației)
- Ultimele investigații imagistice care documentează statusul metastatic curent - tomografie computerizată (CT) ☐ și/sau - imagistică cu rezonanță magnetică (RMN) ☐ și/sau - scintigrafie osoasă ☐
Boală curentă progresivă: - criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA DA / NU (se vor atasa ultimele determinari PSA) și/sau - boală progresivă evidențiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST) DA / NU
- Ultima investigație / ultimele investigații care documentează statusul progresiv curent (se vor atasa rezultatele investigațiilor) (metodă și dată) (metodă și dată)
- Ultimul PET PSMA(data) – se atasaza rezultatul investigatiei
Boala PSMA + (pozitivă): DA / NU - Cu cel puțin o (1) leziune tumorală captantă, cu captarea traserului PSMA mai mare/intensă decât la nivelul parenchimului hepatic sănătos: DA / NU
Boală PSMA – (negativă): DA / NU Leziuni captante PSMA, cu captare mai mică sau egală cu captarea de la nivelul parenchimului hepatic sănătos și care depășesc criteriile dimensionale în axa scurtă, sunt prezente în: o organe ≥ 1 cm ☐ o ganglioni limfatici $\geq 2,5$ cm ☐ o oase [componenta de țesut moale] ≥ 1 cm) ☐ o nu este aplicabil ☐
Comparator imagistic utilizat pentru documentarea bolii PSMA – (negativă) – se vor atasa rezultatele: - Imagistică moleculară (de ex. [18F]FDG-PET sau DWI RMN) ☐ si/sau - Imagistică convențională (de ex. CT, RMN, scintigrafie) ☐
Terapii sistemice anterioare (pentru status nmCRPC / mHSPC, mCRPC) Linii de tratament anterioare: 1., inițiere în luna...../anul..... oprit în luna...../anul..... 2., inițiere în luna...../anul..... oprit în luna...../anul..... 3., inițiere în luna...../anul..... oprit în luna...../anul.....

4., inițiere în luna...../anul..... oprit în luna...../anul.....
5., inițiere în luna...../anul..... oprit în luna...../anul.....
6., inițiere în luna...../anul..... oprit în luna...../anul.....
7., inițiere în luna...../anul..... oprit în luna...../anul.....
8., inițiere în luna...../anul..... oprit în luna...../anul.....

Număr linii anterioare ARPI:

- 1 ☐
- 2 ☐
- 3 ☐
- 4 ☐

Număr linii anterioare chimioterapie (taxani):

- 1 ☐
- 2 ☐
- 3 sau mai multe ☐

Tratament curent (DCI și dată inițiere):

.....

Pacientul a primit anterior acestei cereri tratament cu DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE
TETRAXETAN? DA / NU

Dacă DA, se completează:

1. administrare în data de(ZZ/LL/AAAA) în centrul (denumire/țara).....
2. administrare în data de(ZZ/LL/AAAA) în centrul (denumire/țara)
3. administrare în data de(ZZ/LL/AAAA) în centrul (denumire/țara).....

B. BILANȚUL ACTUAL

Statusul bolii la momentul formulării cererii de tratament cu ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN):	
ECOG PS curent:	
Speranță de viață estimată ≥6 luni: DA / NU	
Funcția renală adecvată la momentul solicitării: – Creatinină serică ≤1.5 x LSN ☐ Valoare sau – Clearance la creatinina >50 ml/min ☐ Valoare	
Funcție hematologică adecvată la momentul solicitării: – Leucocite (WBC) ≥ 2.5 x10 ³ /μl ☐ Valoare – ANC ≥ 1.5 x10 ³ /μL ☐ Valoare – Trombocite ≥100 x10 ³ /μL ☐ Valoare – Hemoglobină (Hb) ≥ 9 g/dl ☐ Valoare	
Funcție hepatică adecvată la momentul solicitării: – Bilirubina totală ≤ 1.5 x LSN ☐ Valoare – ALT sau AST ≤ 3.0 x LSN (≤ 5.0 x LSN la pacienții cu metastaze hepatice) ☐ Valoare	
Metastaze simptomatice instabile la nivelul sistemului nervos central DA / NU	
Compresie simptomatică sau iminentă clinic/radiologic a măduvei spinării DA / NU	
Alte afecțiuni medicale grave concomitente: – ICC cls. NYHA III/IV ☐ – Istoric de sindrom congenital de QT prelungit ☐ – Infecții necontrolate ☐ – Hepatită activă B sau C ☐ – Alte comorbidități semnificative ☐ Exemplificați – Nu este cazul ☐	
Elemente de fundamentare a cererii de terapie cu ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 (DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN):	
Alte observații (probleme sociale etc).	

Ținând cont de informații menționate la pct A și B din cerere, cazul a fost prezentat și analizat în comisia multidisciplinară și îndeplinește criteriile pentru administrarea tratamentului cu ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN):

– Data:	– Semnatura și parafa medicului curant:
– Unitatea medicală:	

C. DECIZIA SUBCOMISIEI DE TERAPII CU RADIOLIGANZI A MINISTERULUI
SANATATII

Data primirii cererii:	-	
Data analizării cererii:	-	
Rezultatul Cererii (<i>Indicație De Terapie Cu 177Lu-PSMA-617 (DCI LUTETIUM (177LU) VIPIVOTIDE TETRAXETAN)</i>):	DA	NU
Motivarea formulată de comisie:		
Centrul de Terapie cu radionuclizi desemnat:		
Centrul de Terapie cu radionuclizi desemnat are obligația să confirme preluarea pacientului și includerea în programul său de terapie cu radionuclizi, în termen de 7 zile lucrătoare.		
Alte observații ale comisiei:		

Avizul Subcomisiei de terapii cu radioliganzi:

☐ DA	☐ NU
Data:	

Presedinte:	Prof. Univ. Dr Mirela Gherghe	Semnătura și parafa:
Vicepreședinte:	Prof. Univ. Dr. Șerban Negru	Semnătura și parafa:
Membrii	1. Prof. Univ. Dr. Gabriel Kacso	Semnătura și parafa:
	2. Conf. Univ. Dr. Laurenția Galeș	Semnătura și parafa:
	3. Prof. Univ. Dr. Adina Croitoru	Semnătura și parafa:
	4. Prof. Univ. Dr. Doina Piciu	Semnătura și parafa:
	5. Asist. Univ. Cati Raluca Stolniceanu	Semnătura și parafa:

”

15. 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 alergică. 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 încețoșată) 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 benalconiu; 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, ulceratii 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 ulceratiilor 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.”

16. 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)

17. 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

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

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 monitorizeaza 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 (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, 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, imagistic) 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, Bistrița-Năsăud,

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENŢI ADULŢI INFECTAŢI CU VIRUSUL HEPATITIC C

A. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) şi pacienţi 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 pacienţii cu scor Child C se administrează initial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi şi se creşte progresiv în acord cu toleranţa pacientului, conform RCP produs.

** la pacienţii cu contraindicaţie sau intoleranţă la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectuează **24 săptămâni**

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

B. Pacienţi cu infecţie cronică VHC şi afectare renală severă ($eGFR < 30$ ml/min/1.73 m²) şi cei hemodializaţi

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

- **Maviret** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5
- **Epclusa** fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5, doar în situaţia în care nu sunt disponibile alte opţiuni de tratament relevante

B.2. Pacienţi cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) şi afectare renală severă ($eGFR < 30$ ml/min/1.73 m²) şi cei hemodializaţi

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

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

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

C. Pacienţi cu transplant hepatic

- **Epclusa:**
 - 1cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienţii cu genotip 3.
 - 1cp/zi, +RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informaţiile 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 reinfecțati 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 sângănând, 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.”

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

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

I. Definirea afecțiunii:

Terapia imunomodulatoare a pacienților cu scleroză multiplă trebuie să se desfășoare - așa cum prevăd și recomandările Ghidului European EAN/ECTRIMS 2018, numai în secții de neurologie, respectiv neurologie pediatrică, în care medicii specialiști și primari neurologi, respectiv neurologi pediatri, au competența și experiența necesară pentru diagnosticul, tratamentul, monitorizarea bolii și controlul reacțiilor secundare în această patologie, aflate în unități medicale în care există dotările cu aparatura de investigații necesară realizării acestor activități specifice. Criteriile de acreditare ale acestor secții de neurologie au fost elaborate, și vor fi periodic revizuite și adaptate cerințelor ghidurilor internaționale, de către Comisiile de Neurologie și Neurologie Pediatrică ale Ministerului Sănătății. Se va avea în vedere ca aceste centre medicale să fie repartizate cât mai omogen pe întreg teritoriul țării, și să fie într-un număr suficient de mare pentru a-și desfășura activitatea în condiții optime, iar pacienții cu această afecțiune din orice parte a țării să aibă acces cât mai facil la acestea.

Scleroza multiplă reprezintă cea mai invalidantă boală a adultului tânăr și una dintre cele mai invalidante afecțiuni ale copilului, afectând un număr important de pacienți la vârsta de maximă activitate socio-profesională, dar și copii în perioada de dezvoltare având deci implicații socio-economice semnificative dar și determinând o alterare severă a calității vieții acestor pacienți. Scleroza multiplă este frecvent diagnosticată și la copii, chiar de la vârsta de 2 ani. Singurul tratament modificator al evoluției bolii eficient aprobat în acest moment la pacienții diagnosticați cu scleroză multiplă, pe plan intern și internațional, este cel imunomodulator pentru următoarele categorii de pacienți:

- Sindromul clinic izolat (CIS);
- Forma cu recurențe și remisiuni;
- În stadiile inițiale ale formei secundar progresive;
- Pentru recurențele care pot să apară în formele progresive de boală;
- Forma primar progresivă (recent aprobată pe plan internațional).

Acest tip de tratament este unul de prevenție secundară a invalidității severe (fizice și mintale) la pacienții cu scleroză multiplă, deoarece pentru această afecțiune nu există în prezent un tratament curativ.

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

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

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

Inițierea cât mai precoce a tratamentului imunomodulator la copii diagnosticați cu scleroză multiplă reduce rata recăderilor și progresia bolii către acumularea disabilității, permițând dezvoltarea psihomotorie normală/aproape normală a acestor copii diagnosticați la vârstă mică cu scleroză multiplă, și implicit o calitate bună a vieții.

II. Criteriile de includere a pacienților cu scleroză multiplă în tratamentul imunomodulator

- Diagnostic de certitudine de SM (SM formă clinic definită conform criteriilor McDonald revizuite în 2018), forma recurent-remisivă, forma recurent remisivă cu boala activă formă secundar progresivă sau forma primar progresivă (cu imunomodulatoare autorizate la înregistrare pentru fiecare formă de boală);
- Eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu (sindromul clinic izolat - CIS) cu modificări IRM caracteristice de SM (ceea ce presupune excluderea altor afecțiuni care se pot manifesta asemănător clinic și imagistic);
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament la sfârșitul studiului, pentru continuarea tratamentului bolii.
- Pacienții cu scleroză multiplă sau sindrom clinic izolat care au fost incluși în studii clinice aprobate oficial, la sfârșitul studiului, sau pacienții incluși în alte programe de acces la terapie aprobate oficial sau terapii inițiate în străinătate, cu medicamente imunomodulatoare, vor fi preluați în programul național de tratament pentru continuarea tratamentului bolii.

III. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul imunomodulator sau contraindicații ale acestuia:

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
 - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă¹⁾;
 - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.
- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice²⁾:
 - sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - referințe mai jos);
 - alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).
- Imobilizare definitivă la pat (EDSS $\geq$ 8);
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acesteia.
- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumoftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumoftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.
- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală;
- Varsta sub 2 ani.

¹⁾ În special pentru tratamentul imunomodulator care accentuează depresia, de exemplu interferonul beta (cu variantele beta 1a sau 1b); acești pacienți pot beneficia de tratament cu glatiramer acetat, teriflunomida, Natalizumabum sau alți agenți cu mecanism de acțiune similar.

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

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

- Trebuie adus la cunoștința femeilor cu potențial gestațional că tratamentele imunomodulatoare pentru scleroza multiplă nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în sarcină, cu excepția cazurilor în care beneficiul clinic pentru mamă depășește riscul pentru făt, evaluat de către medicul curant, în conformitate cu recomandările EAN/ECTRIMS și RCP produs.
- Pentru femeile care își planifică o sarcină, dacă există un risc crescut de recidivare a bolii, se recomandă folosirea interferonului-beta sau a glatiramerului acetat până la confirmarea sarcinii. În cazuri foarte specifice de boală activă, se poate lua în considerare continuarea acestor tratamente și în cursul sarcinii. Interferon beta 1a poate fi utilizat în timpul sarcinii și alăptării. Nu se anticipează efecte dăunătoare asupra nou-născuților/sugarilor alăptați.
- Pentru femeile cu activitate crescută persistentă a bolii, recomandarea generală este de a amâna sarcina. Pentru acele femei, care în pofida acestei recomandări, decid totuși să aibă o sarcină sau au o sarcină neplanificată:
 - se poate lua în considerare tratamentul cu Natalizumabum pe toată durata sarcinii, după o discuție completă privind potențialele implicații ale acestei decizii;
 - tratamentul cu Alemtuzumabum poate fi o opțiune de alternativă terapeutică pentru sarcinile planificate în cazurile foarte active, dar cu obligativitatea de a avea un interval de minimum 4 luni de la ultima perfuzie cu Alemtuzumabum până la data concepției.

IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interșanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumabum, Alemtuzumabum, Fingolimodum, Ocrelizumabum, Siponimod, Ofatumumabum sau Ozanimodum.

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

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

Tratamentul inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie și nu dezvoltă reacții adverse sau eșec terapeutic care să impună oprirea/schimbarea terapiei.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

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

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

La pacienții tratați, cu evoluție favorabilă stabilă și fără reacții adverse, nu este recomandată oprirea tratamentului, aceasta putând precipita reactivarea bolii.

V. Întreruperea temporară a tratamentului

- În condițiile unei sarcini programate, poate necesita ca regulă generală (de la care există și excepții - referințe mai jos), întreruperea tratamentului cu respectarea unor intervale de timp corespunzătoare farmacokineticii fiecărei molecule.
- Pe lângă întreruperea tratamentului, la pacienții cu Teriflunomide este necesară aplicarea unei proceduri de eliminare accelerată folosind colestiramină sau cărbune activ, cel puțin cu două luni înainte de concepție.
- În cazul unei sarcini neplanificate, procedura trebuie inițiată imediat.
- Eșecul tratamentului imunomodulator are următoarele semne:
- Pacientul are aceeași frecvență a recăderilor ca și înainte de inițierea terapiei actuale;
- Persistența activității bolii evidențiată prin criterii de imagistică IRM;
- Agravarea dizabilității produse de boală sau a activității bolii (din punct de vedere clinic și/sau imagistic - IRM), sub tratament;
- Agravarea treptată a dizabilității fără apariția unui nou puseu, sau a unor semne imagistice (IRM) de activitate a bolii;
- Progresia continuă a dizabilității timp de un an, în absența puseelor și semnelor IRM care nu răspund la medicația imunomodulatoare;
- Reacții adverse severe.

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

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;
- Schimbarea medicamentului imunomodulator.

Schimbarea tratamentului cu un medicament mai activ precum Natalizumabum în următoarele situații:

- sub tratament pacientul face cel puțin 1 recădere clinică iar examenul IRM cerebral și spinal evidențiază cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 sau cel puțin 1 leziune hipercaptantă pe parcursul unui an;
- boala are o progresie continuă sub tratamentul inițial.

Schimbarea cu un medicament mai activ precum Alemtuzumabum în următoarele condiții:

- pacienții care nu au răspuns adecvat la cel puțin o terapie modificatoare de boală (TMB), prezentând cel puțin un puseu în anul precedent în timpul tratamentului (cel puțin un puseu sub medicație la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului imunomodulator modificator de boală) și cel puțin nouă (9) leziuni T2-hiperintense sau cel puțin o leziune hipercaptantă de contrast pozitivă la examenul IRM comparativ cu cea anterioară recentă.

Asocierea altor medicamente simptomatice

Asocierea corticoterapiei de scurtă durată

Administrarea unui medicament imunosupresor

VI. Prescriptori

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

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

CLASE DE MEDICAMENTE

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

Indicații la inițierea terapiei:

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

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

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

Doze și mod de administrare:

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

La copii cu Scleroza Multiplă, începând cu vârsta de 12 ani se administrează flacoane de 250 micrograme, astfel: se va începe cu ¼ flacon, primele 3 administrări, apoi ½ flacon, următoarele 3 administrări, ¾ flacon următoarele 3 administrări, apoi 1 flacon sc la fiecare 2 zile.

INTERFERON BETA 1a cu administrare intramusculară

Indicații la inițierea terapiei:

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

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

Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă de la vârsta de 12 ani

Doze și mod de administrare:

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

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

Observație: prezintă uneori avantajul unei mai bune compliance datorită frecvenței mai rare de administrare, ceea ce recomandă această intervenție în special pentru formele de debut ale bolii, la pacienții foarte tineri.

INTERFERON BETA 1a cu administrare subcutanată

Indicații la inițierea terapiei:

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

Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;

Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluție progresivă.

Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, peste 2 ani, conform RCP

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240319162242/anx_162242_ro.pdf

Doze și mod de administrare:

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

La pacienții cu vârsta între 12 și 18 ani, se va administra: sapt 1-2 - 8.8 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 22 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana; în continuare - 44 micrograme/adm, de 3 ori/saptamana.

La pacienții cu vârsta între 2 și 11 ani (sub 12 ani), se recomandă folosirea formei de prezentare cartuse, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrată, pentru

aceasta varsta ajungandu-se pana la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: sapt 1-2 - 8 micrograme/administare, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana.

GLATIRAMER ACETAT

Indicații la inițierea terapiei:

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

Sindromul clinic izolat.

Acest medicament se poate administra la copii cu Scleroza Multipla, incepand cu varsta de 12 ani (https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_12772_29.11.19.pdf)

Doze și mod de administrare (cu aceleași indicații indiferent de medicamentul utilizat, în funcție de preferință și toleranța pacientului):

- 20 mg/doză, o dată pe zi, subcutanat;
- 40 mg/doză, cu administrare s.c. 3 doze/săptămână.

Ambele doze sunt utile, deoarece doza de 20 mg datorită prezintă efecte adverse mai reduse, în timp de doza de 40 mg este preferată datorită modului mai rar de administrare.

La copiii cu varsta peste 12 ani dozele sunt la fel cu cele de la adult (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470149/>)

Observații:

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

Se poate recomanda acest medicament preferențial pentru pacienții la care există semne clinice și imagistice de pierdere axonală și atrofie cerebrală secundară, deoarece unele studii arată posibile efecte neuroprotectoare.

Un medicament cu DCI glatiramer acetat, nu poate fi înlocuit automat (interschimbabil) cu un alt medicament cu același DCI (respectiv tot glatiramer acetat), deoarece aceste medicamente nu sunt generice între ele, fiind structural medicamente complexe non-biologice, care conform criteriilor EMA și FDA de definire a genericelor nu se pot încadra în această categorie, iar echivalarea lor terapeutică se face după o metodologie diferită de cea legală pentru generice.

PEGINTERFERON BETA 1-a

Indicații la inițierea terapiei:

Peginterferon - beta - 1a este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă formă recurent-remisivă.

Peginterferon beta 1a, - de folosit ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, începând cu varsta de 10 ani, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumabum, după o analiză atentă beneficiu-risc. Administrarea la copii se va face NUMAI în Centrele de Expertiza de Boli Rare de Neurologie Pediatrică

Doze și mod de administrare:

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

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

În Ziua 1 (Ziua în care se administrează pentru prima dată medicamentul) se va administra o doză de 63 de micrograme.

La distanță de 14 zile (Ziua 15) se va administra o doză de 94 de micrograme.

La distanță de alte 14 zile (Ziua 29) se va administra o doză de 125 de micrograme.

Ulterior se va administra Peginterferon - beta - 1a 125 micrograme/sc o dată la 14 zile.

Pentru a facilita titrarea dozei poate fi utilizat Pachetul de inițiere a tratamentului cu Peginterferon - beta - 1a ce conține 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 63 micrograme și 1 pen preumplut cu Peginterferon - beta - 1a 94 micrograme.

Contraindicații și precauții:

Peginterferon - beta - 1a este contraindicat pacienților cu hipersensibilitate cunoscută la Interferon beta sau la oricare dintre excipienții asociați.

Siguranța și eficiența Peginterferon - beta - 1a la populația cu vârste < 18 ani și > 65 de ani nu este cunoscută.

Nu este necesară ajustarea dozei de Peginterferon - beta - 1a la pacienții cu insuficiență renală.

Siguranța administrării acestui medicament la pacienții cu insuficiență hepatică nu este cunoscută.

Peginterferon - beta - 1a este inclus în categoria C de risc pentru administrarea pe parcursul sarcinii.

Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse

Cele mai frecvente reacții adverse ale Peginterferon - beta - 1a sunt reacțiile cutanate la locul injectării și sindromul pseudo-gripal tranzitoriu manifestat prin febră, frison, mialgii, artralгии și cefalee ce survin la câteva ore după administrare*.

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

Pentru a diminua riscul de apariție a reacțiilor cutanate la locul injectării, se recomandă:

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

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

Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

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

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

Aplicarea de creme ce conțin Polidocanol 5% (efect de reducere a pruritului și eritemului)

În cazul apariției eczemelor severe sau a leziunilor indurate pot fi administrate preparate topice cu corticosteroizi

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

Informarea pacienților cu privire la posibilitatea apariției acestor manifestări clinice și la medicamentele ce pot fi administrate pentru a reduce impactul și severitatea acestor simptome.

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

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

Explorări paraclinice necesare înainte de inițierea tratamentului

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

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

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienților

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

TSH - periodic

Explorare imagistică prin rezonanță magnetică (cerebrală/spinală): conform procedurilor obișnuite pentru managementul pacienților cu scleroză multiplă

TERIFLUNOMIDUM

Indicații la inițierea terapiei:

Scleroză multiplă recurent-remisivă cu scor EDSS la inițierea tratamentului între 0 - 5,5 și la pacienții cu un singur eveniment clinic (CIS) la un pacient cu leziuni demielinizate diseminate în spațiu și timp evidențiate prin IRM cerebral și spinal;

se poate folosi ca linia a 2-a de tratament, la pacienții pediatrici, dacă nu au răspuns la tratament cu Interferon, GA, Natalizumabum, după o analiză atentă beneficiu-risc

Doză și mod de administrare:

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

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

Copii și adolescenți cu greutatea >40 kg: 14 mg o dată pe zi.

Copii și adolescenți cu greutatea ≤40 kg: 7 mg o dată pe zi.

Copiii și adolescenții care ating o greutate corporală stabilă de peste 40 kg trebuie trecuți la doza de 14 mg o dată pe zi.

Comprimetele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observații:

Nu este necesară o perioadă de așteptare atunci când se inițiază tratamentul cu teriflunomidum după administrarea de interferon beta sau acetat de glatiramer sau atunci când se începe tratamentul cu interferon beta sau cu acetat de glatiramer după cel cu teriflunomidum;

Se recomandă precauție atunci când se efectuează schimbarea de la tratamentul cu Natalizumabum la tratamentul cu teriflunomidum datorită timpului de înjumătățire plasmatică prelungit al Natalizumabum.

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

Tensiunea arterială, alanin-aminotransferaza (ALT), glutamic-piruvat-transferaza (GPT) serice, hemoleucograma completă, inclusiv număratoarea diferențiată a leucocitelor și a numărului de trombocite.

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

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

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

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

NATALIZUMABUM

Indicația terapeutică

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

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

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

Criterii de includere:

Indicații la inițierea terapiei:

Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS. Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidențiate la IRM craniană, sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă).

Copii cu Scleroza Multiplă, ca medicație de linia II-a, în cazuri speciale, selectate, care nu au răspuns la formele de interferon, foarte rar ca linia I de medicație (doar atunci când forma de boală este foarte activă de la debut, stadiu stabilit din punct de vedere clinic și imagistic).

Doze și mod de administrare:

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

300 mg/doza, o administrare la 6 săptămâni în perfuzie i.v. cu durată de 1 oră.

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

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

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

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

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

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

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

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

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

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

Asocierea cu alte TMB.

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

Observații:

Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la inițierea tratamentului;

Evaluarea indexului pentru anticorpii anti-virus JC înainte de inițierea tratamentului, la 2 ani după inițierea tratamentului, sau ori de câte ori situația clinică și/sau imagistică o impune; la cei cu index inițial mai mic de 1,5 care nu au utilizat anterior imunosupresoare, după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului, se va reevalua periodic la 6 luni acest parametru;

Monitorizarea clinică, biologică și imagistică pe întreaga durată a tratamentului pentru depistarea precoce a reacțiilor adverse grave ce impun întreruperea imediată a tratamentului:

- leucoencefalopatie multifocală progresivă;
- infecții, în special cu germeni condiționat patogeni;
- insuficiență hepatică;
- reacții de hipersensibilitate.

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

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

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

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

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

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

ALEMTUZUMABUM

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

Indicații la inițierea terapiei:

Pacienții adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită prin caracteristici clinice și/sau imagistice, respectiv:

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

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

Doze și mod de administrare:

Terapia este recomandată sub forma a 2 cicluri de tratament, cu o perioadă de urmărire a siguranței la pacienți, de la inițierea tratamentului și până la 48 de luni după ultima perfuzie.

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

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

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

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

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

Observații:

Pacienții eligibili pentru tratament cu Alemtuzumabum necesită premedicație înaintea administrării și tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)

La pacienții cu SM tratați recent cu beta-interferon și/sau acetat de glatiramer, este necesară întreruperea tratamentului cu 28 de zile înainte de inițierea tratamentului cu Alemtuzumabum; la pacienții aflați anterior pe tratament cu teriflunomide se va recurge mai întâi la procedura de evacuare accelerată (v. mai sus) urmată de un interval liber de 28 zile, iar în cazul că procedura de evacuare accelerată a teriflunomidei nu este posibilă, se va lăsa un interval liber de minimum 1 lună între cele două terapii dacă nu există leucopenie, iar dacă exista leucopenie se va aștepta până la normalizarea numărului de leucocite.

Testele de laborator trebuie efectuate periodic, timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament cu Alemtuzumabum, pentru a monitoriza apariția semnelor precoc ale unei afecțiuni autoimune, inclusiv a purperei trombocitopenice imune (PTI), tulburărilor tiroidiene sau rareori, a nefropatiilor (de exemplu boala cu anticorpi anti-membrană bazală glomerulară) (vezi Anexa nr. 1).

Siguranță:

Pacienților tratați cu Alemtuzumabum trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului și ghidul pentru pacient, iar aceștia trebuie informați despre riscurile tratamentului cu acest medicament.

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

- Tratamentul pacienților noi trebuie inițiat numai la adulți cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet și adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) sau la pacienți adulți cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.
- Pacienții aflați în tratament cu Alemtuzumabum trebuie monitorizați din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul administrării perfuziei cu Alemtuzumabum. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcțiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei și instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.
- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia.
- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacții mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.
- Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

OCRELIZUMABUM

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

Indicații terapeutice la inițierea terapiei

1. Tratamentul pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) cu boala activă definită prin caracteristici clinice sau imagistice care vizează: 1) pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (RMS) cu boală activă care nu au primit anterior nicio terapie de modificare a bolii sau 2) pacienți adulți tratați anterior cu terapie de modificare a bolii a căror boală nu este foarte activă.

2. Tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă primar progresivă (SMPP), incipientă în ceea ce privește durata bolii și nivelul de dizabilitate și cu caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ocrelizumabum trebuie inițiat și supravegheat de către un medic specialist cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice, care are acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse severe, cum sunt reacțiile legate de administrarea perfuziei (RAP) sau de reacțiile asociate cu injectarea (RAI).

Premedicația pentru reacțiile asociale perfuziei

Următoarele două medicamente trebuie administrate înainte fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum, pentru a reduce frecvența și severitatea RAP:

- metilprednisolon (sau un echivalent) în doză de 100 mg, administrat intravenos cu aproximativ 30 minute înainte fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;
- antihistaminic, cu aproximativ 30 - 60 minute înainte fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum;

În plus, poate fi luată în considerare administrarea ca premedicație și a unui antitermic (de exemplu paracetamol), cu aproximativ 30 - 60 minute înainte fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum.

Premedicația pentru reacțiile asociale injectiei (RAI) subcutanate

Următoarele două medicamente se vor administra cu puțin timp înainte de fiecare injecție cu Ocrelizumabum, pentru a reduce riscul de reacții locale și sistemice asociate cu injectarea, reacții asociate injectării (RAI):

- dexametazonă oral, în doză de 20 mg (sau un echivalent, conform scalei de echivalență a produselor cortizonice)
- antihistaminic cu administrare orală (de exemplu, desloratadină sau un echivalent)

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

1) Administrare prin perfuzie.

Doza inițială

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

Dozele ulterioare

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

Observații:

Înainte de administrarea perfuziei:

- Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse: trebuie să fie disponibile resurse adecvate pentru abordarea terapeutică a reacțiilor severe cum sunt reacții asociate perfuziei (RAP) grave, reacții de hipersensibilitate și/sau reacții anafilactice.
- Hipotensiunea arterială: ca simptom al RAP, poate apărea pe durata administrării perfuziei cu Ocrelizumabum. Prin urmare, întreruperea temporară a tratamentului antihipertensiv trebuie luată în considerare cu 12 ore înainte și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Ocrelizumabum. Nu au fost incluși în studii pacienți cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă (clasele III și IV New York Heart Association).
- Premedicație: pacienților trebuie să li se administreze premedicație pentru a reduce frecvența și severitatea RAP.

Pe durata administrării perfuziei:

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

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

Hipersensibilitatea poate fi dificil de diferențiat de o RAP în ceea ce privește simptomele. Dacă se suspectează o reacție de hipersensibilitate pe durata administrării perfuziei, perfuzia trebuie oprită imediat și permanent.

După administrarea perfuziei:

- - Pacienții tratați cu Ocrelizumabum trebuie supravegheați pentru orice simptom de RAP timp de cel puțin o oră după terminarea perfuziei.
- - Medicii trebuie să avertizeze pacienții cu privire la faptul că o RAP poate apărea în interval de 24 ore de la perfuzie.

2) Administrare prin injecție subcutanată

Doza inițială

Doza recomandată este de 920 mg (23ml); se administrează în priza unică atât doza inițială cât și dozele ulterioare (nu este necesară divizarea dozei inițiale sau a dozelor ulterioare în administrări separate).

Dozele ulterioare

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

În cazul în care se omite o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și nu se așteaptă până la următoarea doză planificată.

Ocrelizumabum 920 mg soluție injectabilă nu este destinat administrării pe cale intravenoasă și trebuie întotdeauna administrat prin injecție subcutanată, de către un cadru medical instruit. La 6 luni de la ultima doză administrată iv se poate administra prima doză de Ocrelizumabum sc.

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

Pacienții pot începe tratamentul fie cu Ocrelizumabum administrat intravenos sau subcutanat și pacienții tratați în mod curent cu Ocrelizumabum pe cale intravenoasă pot continua tratamentul cu Ocrelizumabum intravenos sau pot trece la Ocrelizumabum 920 mg soluție injectabilă.

Observatii:

Ocrelizumabum soluție injectabilă trebuie întotdeauna administrat de către un cadru medical instruit, într-un centru medical acreditat pentru îngrijirea pacienților cu SM. La administrarea dozei inițiale se recomandă monitorizarea după injecție cu acces la suport medical adecvat pentru abordarea terapeutică a reacțiilor, cum sunt reacțiile asociate injectării (RAI), timp de cel puțin o oră după injecție. În cazul dozelor ulterioare, necesitatea monitorizării pacientului după injecție sunt la latitudinea medicului curant.

Vaccinari:

Se recomandă ca pacienții tratați cu Ocrelizumabum să fie vaccinați cu vaccinuri împotriva gripei sezoniere care conțin virusuri inactivate. (cu respectarea ghidului de vaccinare a pacienților cu SM publicat de EAN)

Medicii trebuie să evalueze statusul imunitar al pacienților, în cazul cărora se ia în considerare tratamentul cu Ocrelizumabum. Pacienții care necesită vaccinare trebuie să finalizeze imunizarea cu cel puțin 6 săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu Ocrelizumabum.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Infecție activă curentă. Administrarea de Ocrelizumabum trebuie amânată la pacienții cu infecție activă, până la rezolvarea infecției

- Pacienți cu status imunocompromis sever. Înainte de administrare se recomandă verificarea statusului imunitar al pacientului, deoarece pacienții cu sistem imun sever compromis (de exemplu, cu limfopenie, neutropenie, hipogamaglobulinemie) nu trebuie tratați
- Malignități active cunoscute. La pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru afecțiuni maligne și la pacienții care sunt monitorizați în mod activ pentru recurența unei afecțiuni maligne trebuie evaluat în mod individual raportul risc-beneficiu. Pacienții trebuie să efectueze testele standard pentru depistarea neoplasmului mamar, conform ghidurilor locale.
- Este contraindicată sarcina și alăptarea pe durata terapiei cu Ocrelizumabum și 4 luni de la ultima administrare

Atentionari:

Reactivarea virusului hepatitic B (VHB) a fost raportată la pacienți tratați cu anticorpi anti-CD20. Testarea VHB trebuie efectuată la toți pacienții, conform ghidurilor locale, înainte de inițierea tratamentului. Pacienții cu infecție activă cu VHB (de exemplu o infecție activă, confirmată prin rezultate pozitive ale AgHBs și anticorpilor anti-HB) nu trebuie tratați cu Ocrelizumabum.

Pacienții cu serologie pozitivă (de exemplu negativi pentru AgHBs și pozitivi pentru anticorpul central HB (anticorp anti HBcAb+), purtătorii de VHB (pozitivi pentru antigenul de suprafață, Ag HBs+) trebuie să fie consultați de specialiști hepatologi, înainte de începerea tratamentului și trebuie monitorizați, iar conduita terapeutică trebuie să fie în conformitate cu standardele medicale locale pentru prevenirea reactivării hepatitei B

FINGOLIMODUM

Observație: Intervenție cu raport existent de Evaluare a Tehnologiilor Medicale (ETM) din partea ANMDMR; este în prezent inclus în programul național de tratament al sclerozei multiple prin contractare de tip cost-volum prin CNAS pentru concentrația de 0,25 mg și necondiționat pentru concentrația de 0,5 mg.

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

Indicație terapeutică:

DCI Fingolimodum este indicat ca unic tratament de modificare a bolii pentru scleroză multiplă recidivantă – remitentă extrem de activă la următoarele grupe de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și peste:

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

Doza recomandată:

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

La pacienți copii și adolescenți (cu vârsta de 10 ani și peste), doza recomandată este dependentă de greutatea corporală a pacientului:

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală ≤ 40 kg: o capsulă de 0,25 mg, administrată oral, o dată pe zi.

Pacienți copii și adolescenți cu greutate corporală > 40 kg: o capsulă de 0,5 mg, administrată oral, o dată pe zi.

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

Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:

Înainte de administrării primei doze

- efectuarea unui EKG inițial înainte de administrarea primei doze de Fingolimodum.
- efectuarea unei măsurători a tensiunii arteriale înainte de administrarea primei doze de Fingolimodum
- efectuarea unor analize de laborator a funcției hepatice (în decurs de 6 luni) înainte de începerea tratamentului;
- efectuarea unei examinări oftalmologice înaintea de începerea tratamentului cu Fingolimodum la pacienții cu diabet zaharat sau cu antecedente de uveită.

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

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

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

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

- dacă, după intervalul de 6 ore, frecvența cardiacă atinge valoarea minimă de la administrarea primei doze, prelungiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim 2 ore și până când frecvența cardiacă crește din nou.

Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimodum după întreruperea acestuia:

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

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

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

Pacienții copii și adolescenți care, crescând, depășesc o greutate corporală stabilă de peste 40 kg și trebuie să crească doza, când se face trecerea de la doza zilnică de 0,25 mg la cea de 0,5 mg, la administrarea primei doze se recomandă repetarea aceleiași urmăriri ca la inițierea tratamentului.

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

- Prolungirea monitorizării frecvenței cardiace cel puțin peste noapte într-o unitate medicală și până la rezolvarea simptomelor la pacienții care necesită tratament medicamentos în timpul monitorizării, la începutul/reinițierea tratamentului. După a doua doză de Fingolimodum, repetați urmărirea ca după administrarea primei doze;
- Prolunghiți monitorizarea frecvenței cardiace cu minim o noapte într-o unitate medicală și până la soluționarea problemelor la pacienții:
 - cu bloc AV de gradul III care apare în orice moment;
 - când, după intervalul de 6 ore, au loc:
 - frecvența cardiacă < 45 bpm, < 55 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste această vârstă sau < 60 bpm la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 ani și sub 12 ani;
 - nou debut de bloc AV de gradul doi sau mai mare;
 - interval QTc ≥ 500 msec.

Monitorizarea funcției hepatice și criteriile pentru întreruperea tratamentului pentru a reduce la minimum riscul afectării hepatice indusă medicamentos:

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

În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

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

În prezența simptomelor clinice care sugerează o disfuncție hepatică:

- valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei trebuie verificate prompt și administrarea Fingolimodum trebuie oprită, dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă

Contraindicații:

- Sindrom cunoscut de imunodeficiență.
- Pacienți cu risc crescut de apariție a infecțiilor oportuniste, inclusiv pacienți imunocompromiși (inclusiv pacienți care, în prezent, administrează terapii imunosupresoare sau cei imunocompromiși de terapii anterioare).
- Infecții active severe, infecții cronice active (hepatită, tuberculoză).
- Neoplazii active cunoscute.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- În 6 luni anterioare, infarct miocardic (IM), angină pectorală instabilă, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu (AIT), insuficiență cardiacă decompensată (care necesită tratament în spital) sau insuficiență cardiacă clasa III/IV conform New York Heart Association (NYHA).
- Aritmii cardiace severe care necesită tratament antiaritmice cu medicamente antiaritmice de clasa Ia sau III.
- Bloc atrioventricular (AV) de gradul II Mobitz tip II sau bloc AV de gradul III sau sindromul sinusului bolnav, dacă pacienții nu au stimulator cardiac.
- Pacienți cu interval inițial QTc > 500 msec.
- Femei gravide și femei cu potențial fertil care nu utilizează contracepție eficace;
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

DIMETHYL FUMARATE

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

Indicație terapeutică:

Dimethyl Fumarate este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu scleroză multiplă forma recurent-remisivă.

Doza recomandată

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

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

Reducerea temporară a dozei la 120 mg de două ori pe zi poate determina scăderea incidenței hiperemiei faciale și a reacțiilor adverse gastrointestinale. În decurs de 1 lună trebuie reluată administrarea dozei de întreținere recomandate, de 240 mg de două ori pe zi.

Dimethyl Fumarate trebuie administrat împreună cu alimente. În cazul acelor pacienți care ar putea prezenta hiperemie facială tranzitorie sau reacții adverse gastrointestinale, administrarea Dimethyl Fumarate împreună cu alimente ar putea îmbunătăți tolerabilitatea.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Dimethyl Fumarate au avut o expunere limitată la pacienții cu vârsta de 55 de ani și peste și nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă răspunsul acestora este diferit față de cel al pacienților mai tineri. Având în vedere modul de acțiune al substanței active, teoretic nu există motive pentru introducerea unor ajustări ale dozei la vârstnici.

Insuficiență renală și hepatică

Utilizarea Dimethyl Fumarate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică nu a fost studiată. Conform studiilor de farmacologie clinică, nu sunt necesare ajustări ale dozei. Trebuie procedat cu precauție atunci când sunt tratați pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului.
- La pacienții tratați cu Dimethyl Fumarate au fost raportate cazuri de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) în contextul limfopeniei ușoare (număr de limfocite $\geq 0,8 \times 10^9$ /l și sub limita inferioară a valorilor normale); anterior, apariția LMP a fost confirmată numai în contextul limfopeniei moderate până la severe.
- Dimethyl Fumarate este contraindicat la pacienții cu LMP suspectată sau confirmată.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate nu trebuie inițiat la pacienți cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ /l).
- În situația în care numărul de limfocite este sub intervalul normal, înainte de inițierea tratamentului cu Dimethyl Fumarate, trebuie efectuată o evaluare amănunțită a cauzelor posibile.
- Tratamentul cu Dimethyl Fumarate trebuie întrerupt la pacienții cu limfopenie severă (număr de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ /l) care persistă mai mult de 6 luni.
- În situația în care un pacient dezvoltă LMP, tratamentul cu Dimethyl Fumarate, trebuie oprit definitiv.

CLADRIBINĂ

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

Indicație terapeutică

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

Doza recomandată

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

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

Doza de Cladribina se stabilește la începutul fiecărei săptămâni din ciclul de tratament, în funcție de greutatea pacientului.

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

Interval de valori ale greutății	Doza în mg (număr de comprimate de 10 mg) per săptămâna de tratament			
kg	Săptămâna 1 de tratament		Săptămâna 2 de tratament	
	doza	Ambalaje de utilizat	Doza	Ambalaje de utilizat
40 până la < 50	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate
50 până la < 60	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
60 până la < 70	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
70 până la < 80	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat
80 până la < 90	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate
90 până la < 100	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
100 până la < 110	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
110 și peste	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat

Distribuția numărului total de comprimate per săptămână de tratament, în funcție de zile

Număr total de comprimate/săptămâna	Ziua 1	Ziua 2	Ziua 3	Ziua 4	Ziua 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

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

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

Criterii pentru inițierea și continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie:

în limite normale înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 1,
cel puțin 800 celule/mm³ înaintea inițierii tratamentului cu cladribină în anul 2.

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii dedicate la pacienți cu insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60-89 ml/min) nu este considerată necesară ajustarea dozei.

Siguranța și eficacitatea la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă nu au fost stabilite. Prin urmare, cladribina este contraindicată la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienți cu insuficiență hepatică.

Cu toate că importanța funcției hepatice pentru eliminarea cladribinei este considerată neglijabilă (vezi pct. 5.2), în absența datelor, utilizarea cladribinei nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (scorul Child-Pugh > 6).

Vârstnici

Studiile clinice cu cladribină administrată oral în SM nu au inclus pacienți cu vârsta peste 65 ani; de aceea, nu se cunoaște dacă aceștia răspund diferit față de pacienții mai tineri. Se recomandă prudență dacă cladribina se utilizează la pacienți vârstnici, luându-se în considerare frecvența potențial mai mare a funcției hepatice sau renale reduse, bolile concomitente și alte tratamente medicamentoase.

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului
- Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- Infecție cronică activă (tuberculoză sau hepatită)
- Inițierea tratamentului cu cladribină la pacienții cu imunitate deprimată, incluzând pacienții cărora li se administrează în prezent tratament imunosupresor sau mielosupresor
- Tumoare malignă activă
- Insuficiență renală moderată sau severă (clearance-ul creatininei < 60 ml/min)
- Sarcină și alăptare (sarcina trebuie exclusă înainte de inițierea tratamentului în anii 1 și 2 și cel puțin 6 luni după ultima doză).

SIPONIMOD

Indicație terapeutică:

Siponimod este indicat pentru tratarea pacienților adulți cu scleroză multiplă secundar progresivă (SPMS) - cu o progresie constatată pe o durată de minimum 6 luni demonstrată printr-o creștere a scorului EDSS de minimum 0,5 puncte în afara recurențelor-, cu boală activă evidențiată prin recidive sau caracteristici imagistice ale activității inflamatorii.

Doze și mod de administrare

Înainte de începerea tratamentului, pacienții trebuie să efectueze un test de genotipare pentru CYP2C9 pentru a li se stabili statusul de metabolizator CYP2C9 și implicit doza de Siponimod necesară pentru tratamentul de întreținere. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3 (homoziгоți pentru genotipul CYP2C9*3).

Siponimod se administrează oral, o dată pe zi, atât în perioada de inițiere, cât și în perioada de întreținere.

Inițierea tratamentului:

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

Tratamentul se inițiază cu doza de 0,25 mg Siponimod o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doza de 0,5 mg Siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg Siponimod în ziua 4 și 1,25 mg Siponimod în ziua 5.

Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineata, cu sau fără alimente

Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3.

Schema de inițiere a tratamentului cu Siponimod

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

Tratamentul de întreținere

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

Doza de Siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 1 mg pe zi la pacienții cu genotip CYP2C9*2*3 sau *1*3.

Doza de Siponimod recomandată pentru tratamentul de întreținere este de 2 mg pe zi la pacienții cu toate celelalte genotipuri CYP2C9 (CYP2C9*1*1, CYP2C9*1*2, CYP2C9*2*2).

Doză(e) omisă(e)

Doză omisă în timpul perioadei de inițiere a tratamentului

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

Doză(e) omisă(e) după ziua 6

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

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

Grupe speciale de pacienți

Siponimod nu a fost studiat la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă.

Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu insuficiență renală.

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

Înainte de începerea tratamentului cu Siponimod trebuie evaluate/efectuate hemoleucograma completă, funcția hepatică, consult dermatologic, consult oftalmologic (în cazul pacienților cu antecedente de diabet zaharat, uveită sau boală retiniană), electrocardiogramă (pacienți cu bradicardie sinusală, antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz], antecedente de infarct miocardic sau antecedente de insuficiență cardiacă NYHA clasa I și II).

Pacienții fără antecedente de varicelă confirmate de medic sau fără documentație care să ateste o schemă completă de vaccinare împotriva VZV trebuie testați pentru depistarea anticorpilor pentru VZV înainte de începerea administrării Siponimod.

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

Începerea tratamentului trebuie amânată la pacienții cu infecții active severe până la rezolvarea acestora.

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

Înainte de inițierea tratamentului cu Siponimod, se vor efectua analize ale funcției hepatice. Dacă, în timpul tratamentului cu Siponimod, pacienții dezvoltă simptome care sugerează o disfuncție hepatică, se va solicita o evaluare a enzimelor hepatice. Se va întrerupe tratamentul dacă se confirmă o afectare hepatică semnificativă.

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

Monitorizarea pe o perioadă de 6 ore de la administrarea primei doze de Siponimod, ca măsură de precauție pentru depistarea de semne și simptome ale bradicardiei, se efectuează la pacienții cu următoarele afecțiuni cardiace:

- bradicardia sinusală (frecvență cardiacă < 55 bpm),
- antecedente de bloc AV de gradul I sau II [tip I Mobitz],
- antecedente de infarct miocardic sau
- antecedente de insuficiență cardiacă (pacienți cu NYHA clasele I și II).

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

Pe durata tratamentului cu Siponimod trebuie monitorizate: hemoleucograma, funcția hepatică, tensiunea arterială. Se recomandă evaluare regulată dermatologică, oftalmologică (pacienți selectați), cardiologică (pacienți selectați). Se vor monitoriza atent toți pacienții pentru identificarea semnelor și simptomelor infecțiilor, inclusiv reactivarea varicelei zoster, reactivarea altor infecții virale, leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) și alte infecții oportuniste rare. Un număr absolut de limfocite < $0,2 \times 10^9/l$ trebuie să determine scăderea dozei la 1 mg. Un număr absolut de limfocite confirmat < $0,2 \times 10^9/l$ la un pacient caruia i s-a administrat deja Siponimod 1 mg trebuie să determine întreruperea terapiei cu Siponimod până când nivelul atinge valoarea de $0,6 \times 10^9/l$, moment când poate fi avută în vedere reînceperea administrării Siponimod.

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

Contraindicații:

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

Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:

Când se face trecerea de la un alt tratament de modificare a bolii, timpul de înjumătățire plasmatică și modul de acțiune ale celui alt tratament trebuie avute în vedere pentru a se evita apariția unei reacții imunologice suplimentare în timp ce se reduce la minimum riscul reactivării bolii. Se recomandă efectuarea unei hemoleucograme înainte de inițierea tratamentului cu Siponimod pentru a se asigura că s-a remis orice reacție imunologică a tratamentului anterior (adică citopenie). Din cauza caracteristicilor și duratei efectelor imunosupresoare ale Alemtuzumabum descrise în informațiile privind medicamentul, nu se recomandă inițierea tratamentului cu Siponimod după Alemtuzumabum. În general, administrarea Siponimod poate fi începută imediat după întreruperea administrării beta interferonului sau glatiramer acetatului.

Oprirea tratamentului:

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

Vaccinarea:

Utilizarea vaccinurilor vii atenuate poate duce la un risc de infecții și, ca urmare, trebuie evitată în timpul tratamentului cu Siponimod și timp de până la 4 săptămâni de la tratament. În timpul tratamentului cu Siponimod și timp de 4 săptămâni după tratament, vaccinările pot fi mai puțin eficiente.

OFATUMUMABUM

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

Indicația terapeutică:

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

Criterii de includere în tratament:

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

Criterii de excludere:

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

Tratament

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

Tabel 1. Modul de administrare al injecției cu Ofatumumabum

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

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

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

Ajustarea dozelor/Grupe speciale de pacienți:

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

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

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

Contraindicații:

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

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea pacienților anterior inițierii terapiei cu Ofatumumabum:

- Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu Ofatumumabum trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu VHB, ca de asemenea și pentru verificarea statusului

imunizării împotriva VHB. Acesta trebuie să presupună testarea antigenului de suprafață al VHB (AgHBs), a anticorpilor antiHBc și a anticorpilor anti-HBs. Absența unei imunități împotriva VHB impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare.

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

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

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

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

- a) Reacții sistemice asociate administrării injecției

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

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

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

- b) Reacții locale asociate administrării injecției

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

Infecții

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

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

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

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

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

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

Tratamentul pacienților sever imunocompromiși

Pacienții sever imunocompromiși nu trebuie tratați până când tulburările imunitare nu sunt controlate. Nu se recomandă utilizarea altor imunosupresoare concomitent cu Ofatumumabum, cu excepția corticosteroizilor pentru tratamentul simptomatic al recidivelor.

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

Vaccinări

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

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

Sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul și timp de 2 luni după ultima administrare a tratamentului cu Ofatumumabum.

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

Folosirea tratamentului cu Ofatumumabum nu a fost studiată pentru pacientele care alăptau. În consecință, nu poate fi exclus un risc la copilul alăptat în această perioadă scurtă de timp. nu poate fi exclus un risc la copilul alăptat în primele câteva zile după naștere. Ulterior, Ofatumumabum poate fi utilizat în timpul alăptării dacă acest lucru este clinic necesar. Totuși, dacă pacientei i s-a administrat Ofatumumabum până în ultimele câteva luni de sarcină, alăptarea poate fi începută imediat după naștere.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul Ofatumumabum asupra fertilității la om. Datele non-clinice nu au indicat riscuri posibile la om pe baza parametrilor de fertilitate la masculi și femele, evaluați la maimuțe.

Monitorizarea tratamentului

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

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Scor EDSS $\geq$ 7

OZANIMODUM

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

Indicație terapeutică

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

Criterii de includere în tratament:

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

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

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare

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

Schema de creștere treptată a dozei inițiale de Ozanimodum

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

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

Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului:

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

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

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

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

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

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Imunodepresie
- Pacienți cu antecedente, în ultimele 6 luni, de infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu, insuficiență cardiacă decompensată cu necesitatea spitalizării sau insuficiență cardiacă Clasa III/IV NYHA.
- Pacienți cu antecedente sau prezență de bloc atrioventricular tip II, grad doi sau bloc atrioventricular de gradul trei sau boală de nod sinusal, în afara situației în care pacientul are implantat un stimulator cardiac funcțional.
- Infecții severe active, infecții cronice active, cum sunt hepatita și tuberculoza.

- Neoplasme maligne active.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- În timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

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

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

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

Funcția hepatică

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

Efecte imunosupresoare

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

Infecții

Ozanimodum cauzează o reducere medie a numărului de limfocite în sângele periferic până la aproximativ 45% din valorile inițiale, ca urmare a retenției reversibile a limfocitelor în țesuturile limfoide. Prin urmare, Ozanimodum poate crește susceptibilitatea față de infecții. Înaintea inițierii tratamentului cu Ozanimodum trebuie analizată o hemoleucogramă (HLC) recentă (respectiv din

ultimele 6 luni sau după oprirea terapiei imunomodulatoare anterioare), care va include și numărul limfocitelor.

Se recomandă de asemenea evaluări periodice ale HLC în timpul tratamentului. Dacă se confirmă numărul absolut de limfocite $< 0,2 \times 10^9/l$, terapia cu Ozanimodum va fi întreruptă până când numărul absolut de limfocite atinge valori $> 0,5 \times 10^9/l$, moment în care poate fi luată în considerare reinițierea tratamentului cu Ozanimodum.

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

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

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

Imunizări

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

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

Neoplasme cutanate

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

Edem macular

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

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

Alte precauții

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

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

Femeile aflate la vârstă fertilă

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

Sarcina și alăptarea

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

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

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

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

ANEXA Nr. 1

Alemtuzumabum - criterii de selecție, pregătire, administrare și monitorizare a tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului cu Alemtuzumabum		Calendar		
		Inițial	Cu 6 săptămâni înainte	Cu 2 săptămâni înainte
Teste de screening recomandate:	Pacienții trebuie evaluați atât pentru infecția tuberculoasă activă, cât și pentru infecția inactivă (latentă), conform ghidurilor locale. Trebuie avută în vedere efectuarea unor teste de screening pentru pacienții cu risc ridicat de infecție cu virusul hepatitei B (VHB) și/sau cu virusul hepatitei C (VHC). Este necesar să se procedeze cu precauție în cazul în care se prescrie Alemtuzumabum la pacienți identificați ca fiind purtători de VHB și/sau VHC. Testul de screening pentru Virusul Papiloma uman (Human Papiloma Virus - HPV) este recomandat atât înainte de tratament, cât și anual după încheierea tratamentului.	X		
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară		X		
Valorile creatininei serice		X		
Teste ale funcției tiroidiene, precum concentrația hormonului de stimulare tiroidiană (TSH)		X		
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar		X		
Vaccinări:	Se recomandă ca pacienții să fi încheiat imunizarea conform cerințelor locale. Trebuie avută în vedere vaccinarea împotriva virusului varicelo-zosterian a pacienților cu rezultate negative la testarea anticorpilor antivirali înainte de inițierea unui ciclu de tratament cu Alemtuzumabum		X	
Regimul alimentar:	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate timp de două săptămâni înainte			X

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

Activități de monitorizare între cele 2 cicluri de monitorizare și post tratament timp de 48 de luni după administrarea ultimei doze de Alemtuzumabum

	Lunar	Trimestrial
Hemoleucograma completă cu formula leucocitară și creatinina serică:	x	
Examenul sumar de urină, inclusiv examenul microscopic al sedimentului urinar:	x	
Teste ale funcției tiroidiene:		x

19. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM¹, ANIFROLUMABUM**¹ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 11 cod (L04AA26-51): LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC - AGENȚI BIOLOGICI: BELIMUMABUM¹, 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 dintre factorii 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 de 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		Anticorpi antifosfolipidici	
Febră	2	Anticorpi anti-cardiolipină SAU	
		Anticorpi anti- $\beta 2$ glicoproteină I SAU	
		Anticoagulant lupic	2
Hematologic		Complement	
Leucopenie	3	C3 sau C4 scăzut	3
Trombocitopenie	4	C3 și C4 scăzut	4
Anemie hemolitică	4		
Neuro-psihiatric		Anticorpi specifici LES	
Delir	2	Anticorpi anti-ADNdc SAU	
Psihoză	3	Anticorpi anti-Smith	6
Crize epileptice	5		
Muco-cutanat			
Alopecie 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, hipoglucidică 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 doza 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.
- **Imunomodulatorile:**
 - **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 ciclofosfamidă, mai ales în tratamentul nefritei lupice. Dozele variază între 1–3 g/zi oral, iar la copii, 10 mg/kg sau 600 mg/m² de două ori pe zi oral (maxim 1,5 g/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.

Înainte de inițierea se efectuează consilierea privind fertilitatea și se discută măsurile de preservare, 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 în 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 de 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 treptat, 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 înainte de inițiere, 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 $eGFR \leq 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, în absența unei evaluări

individuale favorabile a raportului beneficiu–risc. Sunt necesare monitorizarea tensiunii arteriale, a potasiului, a 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 o alternativă atunci când combinațiile nu sunt potrivite sau nu sunt 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 cu 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 vârsta de 5 ani și peste, cu LES activ, cu autoanticorpi pozitivi și cu un grad înalt de activitate a bolii (de exemplu, anticorpi anti-ADNdc pozitivi și complement seric scăzut) în ciuda terapiei standard.
- Anticorpii anti-ADNdc pozitivi 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, cu titru pozitiv de autoanticorpi în pofida utilizării 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:

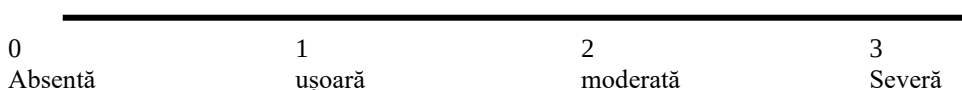
- 0: fără activitate a bolii/boală inactivă;
- 1-5: activitate ușoară;
- 6-10: activitate moderată;
- 11-19: activitate intensă;

- ≥ 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 sărăcit 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 al 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 asociată cu niveluri crescute de CK/aldolază 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 litiaza, 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 SELENA-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 nazofaringiene; – 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/sau 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 de organ 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 cu 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. Prezența autoimunității documentată prin identificarea a cel puțin unuia dintre autoanticorpii de mai jos, evaluați cu maximum 30 de zile înainte de indicarea tratamentului cu belimumabum sau anifrolumabum:

- 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 de 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 intervale farmacologice.
- Infecțiile active severe sau necontrolate constituie un motiv de amânare a terapiei. Pentru HBV, HCV sau HIV se diferențiază infecția activă, necontrolată, de infecția tratată/supresată

și de riscul de reactivare; se solicită aviz infecțios/hepatologic și profilaxie atunci când este necesar.

- 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 ciclofosamidă.
- lipsa/retragerea consimțământului pacientului pentru 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. Au fost excluși din studiile clinice cu LES pacienții cu raport proteine urinare/creatinină urinară > 2 mg/mg și/sau rată estimată a filtrării glomerulare ≤ 30 mL/min/1,73 m²; utilizarea anifrolumabum trebuie evaluată cu prudență, întrucât această categorie de pacienți nu a fost inclusă în studiile clinice.
- 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 în funcție de 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 se rezolvă sau 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 justifică riscul.
- 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 în rezumatul caracteristicilor produsului.
- Lipsa/retragerea consimțământului pacientului pentru 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 primei evaluări, după primele 24 de 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 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 considerare 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 (câteva ore), luând în considerare posibilitatea unui debut întârziat al reacției.

B. Anticorp anti-IFNAR1 – anifrolumabum

- Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în tratarea LES.
- **Pentru administrarea intravenoasă:** doza recomandată este de 300 mg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp 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 cu reluarea programului în ziua stabilită pentru administrare, cu condiția să fie păstrat un interval de minimum 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 față de locul de administrare precedent.
- ***Tranziția de la o cale de administrare la alta:***
- Dacă se face tranziția unui pacient de la administrarea 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 (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 competență în reumatologie pediatrică sau în medicină internă) care are dreptul să 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 inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara), privind diagnosticul, gradul de activitate al bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

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 (în 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 disponibile (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 mod 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.”

20. Anexa nr. 3 se modifică și va avea următorul cuprins:

”Anexa Nr. 3

NORME METODOLOGICE

Art. 1 - (1) La solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR) și/sau a Casei Naționale de Asigurări de Sănătate (CNAS), pentru medicamentele (DCI) noi, cu decizii de includere necondiționată în Lista sau decizii de includere condiționată în Lista pentru care s-au încheiat contracte cost volum/cost volum rezultat, notate cu (**), (**)¹, (**)^{1B} și (**)^{1C} în Lista 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 prevăzută în anexa la Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare, denumită în continuare Lista, precum și pentru medicamentele deja incluse în Lista pentru care au fost emise de ANMDMR decizii de notare a unei DCI compensate cu (**), (**)¹, Ministerul Sănătății prin direcția de specialitate, solicită comisiilor de specialitate elaborarea protocolului terapeutic specific pe DCI sau după caz, pe afecțiune/grup de afecțiuni.

(2) La elaborarea protocolului terapeutic se vor avea în vedere, dar fără a se limita la acestea, raportul de evaluare a tehnologiilor medicale care a stat la baza emiterii deciziilor de includere necondiționată/condiționată în Lista sau după caz, a deciziilor de notare a unei DCI compensate cu (**), (**)¹, subgrupurile populaționale sau condițiile specifice în care s-a încheiat contractul cost - volum/cost volum rezultat, rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), studiile clinice, ghiduri și protocoale naționale de practică medicală.

Art. 2 – (1) Comisiile de specialitate pot iniția, din oficiu, la solicitarea autorităților prevăzute la art.1 alin. (1) sau la solicitarea deținătorului autorizației de punere pe piață/reprezentantului legal al acestuia în România, modificarea sau completarea unui protocol terapeutic pentru care:

- a) ANMDMR a emis decizie de includere necondiționată în Lista sau decizie de includere condiționată pentru care s-a renegociat contractul cost volum/cost volum rezultat în baza căruia medicamentul a fost inclus în Lista, pentru o nouă patologie/boală pentru care medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale, a demonstrat eficacitate și siguranță și care este inclusă în rezumatul caracteristicilor produsului revizuit de Agenția Europeană a Medicamentului sau ANMDMR;
- b) ANMDMR a emis o decizie de adăugare pentru includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificare a liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale;
- c) Au intervenit modificări și completări în RCP produs;
- d) Au intervenit modificări și completări în ghidurile și protocoalele naționale de practică medicală;
- e) Alte situații identificate de comisiile de specialitate.

(2) Reprezentanții direcției de specialitate a Ministerului Sănătății în colaborare cu reprezentanții CNAS pot revizui un protocol terapeutic urmare sesizării unor erori materiale sau pentru armonizarea cu alte acte normative în vigoare.

Art. 3 - În situația în care două sau mai multe medicamente incluse în Lista au adresabilitate pe aceeași indicație/subgrup populațional precum și în situația în care, într-o grupă de boală prevăzută în sublista C secțiunea C1 sau în cadrul unui program național de sănătate prevăzut în sublista C secțiunea C2 din anexa la Hotărârii Guvernului nr. 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare, există două sau mai multe medicamente cu adresabilitate pe aceeași indicație/subgrup populațional, comisiile de specialitate pot elabora protocoale terapeutice pe afecțiune/grup de afecțiuni.

Art. 4 - (1) Elaborarea, modificarea sau completarea protocoalelor terapeutice, în condițiile prevăzute la art.1 și art. 2 alin (1), se realizează de Comisiile de specialitate în termen de maximum 30 de zile de la data primirii solicitării.

(2) Protocoalele terapeutice prevăzute la alin. (1), asumate de majoritatea membrilor comisiei de specialitate și avizate de președintele comisiei se înaintează, prin direcția de specialitate a Ministerului Sănătății, ANMDMR în vederea analizării critice și avizării, conform prevederilor legale în vigoare.

(3) Pentru protocoalele terapeutice prevăzute la art. 2 alin. (2) nu este necesară analiza critică și avizul ANMDMR.

(4) În procesul de elaborare a protocoalelor terapeutice, membrii comisiilor de specialitate pot comunica instituțional prin mijloace de comunicare electronică.

Art. 5 - Protocolul terapeutic va avea în vedere descrierea următoarelor elemente obligatorii:

I. Indicația terapeutică

II. Criterii de includere în tratament

III. Criterii de excludere din tratament

IV. Tratament (va descrie, dar fără a se limita la acestea: doze, mod de administrare, perioada de tratament, ajustare doze, precauții speciale pentru utilizare etc.)

V. Monitorizarea tratamentului/Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

VII. Prescriptori”