

Protocolului național de practică medicală privind tratamentul fibrozei chistice

1. Scop și obiective

1.1. Scop

Prezentul protocol stabilește standardele naționale pentru diagnostic, monitorizare și tratament în fibroza chistică (FC) la copii și adulți, aliniate cu standardele europene și cu modelele de bună practică utilizate în Marea Britanie și Franța.

1.2. Obiective specifice

- Asigurarea unui diagnostic precoce și corect (inclusiv prin screening neonatal și diagnostic genetic complet).
- Acces echitabil la terapii moderne, inclusiv modulatori CFTR (ivacaftor, combinații tezacaftor/ivacaftor, elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor).
- Extinderea eligibilității pentru terapii modulatorii la toți pacienții cu cel puțin o variantă CFTR patogenă sau probabil patogenă, conform bazelor de date internaționale (CFTR2, ClinVar).
- Eliminarea utilizării testului de sudoare ca instrument de monitorizare de rutină a administrării modulatorilor CFTR, monitorizarea făcându-se pe criterii clinice și funcționale.
- Includerea deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor în protocol conform indicațiilor EMA/UE pentru pacienți ≥ 6 ani cu cel puțin o mutație CFTR eligibilă, cu aplicare imediat ce este asigurată rambursarea la nivel național.
- Reducerea morbidității și mortalității, creșterea speranței de viață și a calității vieții pacienților cu FC.

2. Domeniu de aplicare și baza de referință

2.1. Domeniu de aplicare

- Se aplică tuturor unităților sanitare publice și private care diagnostichează sau tratează pacienți cu FC (pediatrie, pneumologie, gastroenterologie, medicină internă, genetică medicală).
- Obligă la respectarea prezentului protocol toate Centrele de Fibroză Chistică (CFC) acreditate de Ministerul Sănătății.

2.2. Documente de referință (modele utilizate)

- Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the UK, 3rd edition, 2024.
- NICE NG78 – Cystic fibrosis: diagnosis and management.
- Protocole National de Diagnostic et de Soins – Mucoviscidose, Franța, 2017 (PNDS).
- Standardele ECFS pentru diagnostic și îngrijire
- Documente EMA și CE pentru terapiile modulatorii CFTR, inclusiv deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor

3. Organizarea serviciilor de îngrijire

- CFC pot fi:
 - Pediatrie
 - Adulte
 - Mixte

3.2. Model de îngrijire

- Copii: îngrijire în CFC pediatrie sau în regim de „shared care” cu spitale regionale, în baza unor protocoale clare (contracte / SLA) similare modelelor de rețea UK/Franța.
- Adulți: îngrijire, ca regulă, exclusiv în CFC adulte; îngrijirea exclusiv în afara CFC se acceptă doar excepțional. Cazurile excepționale sunt definite ca acele situații în care CFC pediatric nu este oglindit de un CFC adult.

3.3. Echipa multidisciplinară obligatorie pentru îngrijirea pacientului cu Fibroză Chistică (FC)

- medic specialist coordonator (pneumolog pediatru/adult sau gastroenterolog/internist

- cu competență FC)
- medici pediatri/pneumologi suplimentari
- medic genetician / consilier genetic
- medic ORL, gastroenterolog, diabetolog, hepatolog, endocrinolog, ginecolog/medic fertilitate, reabilitare, psihiatru (acces prin consulturi periodice)
- asistent medical coordonator FC
- fizioterapeut respirator
- dietetician
- psiholog
- asistent social
- farmacist clinic cu experiență în modulatori CFTR și terapii complexe.

Specialitățile din echipa multidisciplinară pentru îngrijirea pacientului cu FC ar trebui, ideal, să fie disponibile în CFC unde este îngrijit pacientul. Dacă acest lucru nu este posibil, pacientul cu FC poate fi luat în evidență și de medici din specialitățile care lipsesc din CFC, atât timp cât există o colaborare adecvată între aceștia și medicii din CFC.

3.4. Rețeaua de îngrijire

- medici de familie și pediatri de teritoriu
- fizioterapeuți și asistente comunitare
- servicii de îngrijire la domiciliu și prestatori de servicii (oxigen, nutriție enterală, perfuzoare, dispozitive inhalatorii).

4. Diagnostic

4.1. Principii generale

FC se diagnostichează pe baza unui ansamblu de:

- manifestări clinice compatibile, și/sau
- screening neonatal pozitiv, și
- confirmare prin test de sudoare și/sau test genetic CFTR.

4.2. Context de suspiciune

Conform NG78 și PNDS:

- nou-născut: meconium ileus, icter prelungit, ileus, diagnostic antenatal, istoric familial
- copil / adult:
 - bronhopatie cronică, bronșiectazii, infecții respiratorii recurente
 - malabsorbție, diaree cronică, hipotrofie / malnutriție
 - prolaps rectal, pancreatită recurentă
 - boală hepatică, polipoză nazală, sinuzită cronică
 - infertilitate masculină (azoospermie obstructivă)

4.3. Criterii de diagnostic

a) Diagnostic confirmat de FC (cel puțin una din situațiile de mai jos):

- două mutații CFTR patogene sau probabil patogene asociate cu FC, fiecare pe câte un
- alel, identificate prin test genetic și fenotip compatibil, SAU
- test de sudoare patologic ($Cl^- \geq 60$ mmol/L) repetat, în context clinic compatibil și/sau
- test genetic CFTR pozitiv, SAU
- excepțional, manifestări clinice tipice, cu investigații funcționale (potențial nazal /
- curent de scurt-circuit colonic) tipice FC, în absența confirmării genetice complete.

b) Situații intermediare (CFTR-related disorder / borderline)

- Cl la testul de sudoare 30–59 mmol/L și ≤ 1 mutație CFTR asociată FC, sau combinații cu mutații de semnificație incertă; necesită evaluare avansată (potențial nazal, teste funcționale epiteliale, consiliere genetică).

4.4. Rolul testului de sudoare

- Rămâne investigație de referință pentru diagnostic.

- Se efectuează în laboratoare acreditate, cu respectarea riguroasă a standardelor.
- Nu se utilizează ca test de monitorizare de rutină a terapiilor modulatorii CFTR (vezi cap. 11.6).

4.5. Diagnostic genetic

- Se recomandă panel extins de mutații CFTR și, dacă este cazul, secvențiere completă
- plus MLPA pentru deleții/duplicații, după modelul PNDS.
- Interpretarea variantelor se face după:
 - CFTR2 (cftr2.org) – pentru clasificarea mutațiilor „CF-causing”.(cftr2.org)
 - standardele ACMG/AMP (patogen/probabil patogen/VUS etc.).(MDPI)
- Orice pacient cu fenotip clinic compatibil și cel puțin o variantă patogenă/probabil patogenă în CFTR este eligibil pentru evaluare completă în CFC și pentru terapie modulatorie, dacă varianta este considerată responsivă sau non-clasa I (detaliat la cap. 11).

4.6. Consiliere genetică

Obligatorii pentru pacient și familie, după modelul francez, cu scrisoare de consiliere și informare asupra riscului de recurență, opțiunilor de diagnostic prenatal/preimplantațional și obligației de informare a familiei extinse, conform legislației în vigoare.

5. Evaluare inițială

Se desfășoară la scurt timp după confirmarea diagnosticului și implică întâlnirea cu întreaga echipă multidisciplinară.

Include obligatoriu:

- Evaluare clinică completă și stadializare respiratorie (examen clinic, radiografie/CT la nevoie, spirometrie/Lung Clearance Index după vârstă).
- Evaluare nutrițională și status ponderal (IMC, scor z la copii).
- Testare funcție pancreatică exocrină (elastază fecală).
- Evaluare hepatică (enzime hepatice, ecografie).
- Screening pentru diabet asociat FC (≥ 10 ani).
- Evaluare ORL, densitate minerală osoasă la vârste/indicații potrivite.
- Evaluare psihologică și socială.
- Discuție structurată despre educația terapeutică și resursele de suport.

6. Monitorizare și vizite de control

6.1. Frecvența vizitelor

În concordanță cu NICE NG78 și PNDS:

- Nou-născut – 1 lună: vizite săptămânale în prima lună.
- 1–12 luni: la fiecare 4 săptămâni.
- 1–5 ani: la 6–8 săptămâni.
- 5 ani până la adult: la 8–12 săptămâni (minimum 4 vizite/an).
- Adulți: la 3–6 luni, cu vizite suplimentare în funcție de severitate.

6.2. Conținutul fiecărei vizite

- consult medical, examen clinic complet, greutate, înălțime, IMC
- saturație O₂
- cultură respiratorie (spută / aspirat / exsudat)
- spirometrie (unde posibil)
- evaluarea aderenței la tratament și a efectelor secundare.

6.3. Bilanț anual complet

Conform NG78:

- evaluare pulmonară (inclusiv imagistică periodică, teste de funcție avansate)
- evaluare nutrițională și digestivă, diabet, hepatică
- evaluare psihologică și socială
- consulturi dedicate cu fizioterapeut, dietetician, farmacist, asistent social.

7. Management respirator

7.1. Principii

- Obiectiv: menținerea funcției respiratorii, prevenirea și tratamentul infecțiilor și exacerbarilor.

7.2. Fizioterapie respiratorie

- Toți pacienții trebuie să fie instruiți și să devină competenți în tehnici de drenaj bronșic, adaptate vârstei.
- Programe de reabilitare respiratorie și activitate fizică regulată sunt recomandate pentru toate vârstele.

7.3. Mucoactive și inhaloterapie

- Dornase alfa, soluții saline hipertone, manitol – utilizate conform indicațiilor, mai ales la pacienți neeligibili pentru modulatori sau la cei cu boală reziduală importantă.

7.4. Tratamentul infecțiilor

- Eradicarea precoce a *Pseudomonas aeruginosa* cu scheme standard inhalatorii și/sau IV.
- Managementul infecțiilor cronice (*S.aureus*, *P. aeruginosa*, MRSA, Bcc, NTM) după recomandările Cystic Fibrosis Trust / ECFS.
- Antibiotapie IV la domiciliu permisă pentru pacienți și familii instruiți corespunzător.

7.5. Complicații respiratorii

- abord standardizat pentru exacerbari, hemoptizie, pneumotorax, insuficiență respiratorie și pregătirea pentru transplant, după PNDS și standardele UK.

8. Management digestiv, nutrițional și hepatic

• Menținerea unui status nutrițional optim este prioritară.

- Insuficiența pancreatică – tratament cu enzime pancreatice orale; ajustarea dozelor în funcție de greutate și aportul lipidic.
- Monitorizarea vitaminelor liposolubile și suplimentare sistematică.
- Managementul bolii hepatice (screening periodic, tratament, trimitere pentru evaluare de transplant hepatic la nevoie).

9. Alte complicații și situații speciale

- Diabet asociat FC – screening anual ≥ 10 ani, protocol dedicat în colaborare cu diabetologul.
- Osteoporoză / osteopenie – screening și tratament conform ghidurilor ECFS.
- Infertilitate, sarcină – consiliere preconcepțională, management al sarcinii în centre cu experiență, după modelul PNDS.
- Sănătate mintală – evaluare periodică, acces la suport psihologic/psihiatric.

10. Tranziția copil–adult

- Tranziția se planifică progresiv începând cu 14–16 ani, în acord cu ghidul NICE privind tranziția și cu standardele UK pentru modele de îngrijire.
- Se asigură vizite comune pediatru–pneumolog adult, educație pentru autogestionarea bolii și transfer formal documentat.

11. Terapia modulatorie CFTR și tratamente avansate

11.1. Principii generale

În acord cu standardele UK și recomandările ECFS pentru terapii specifice variantelor CFTR:

- Fiecare pacient trebuie evaluat pentru eligibilitate la modulatori CFTR pe baza:
 - genotipului CFTR complet
 - vârstei
 - indicațiilor aprobate de EMA / CE și de autoritatea națională de medicament.(NHS England)
- Pacienții trebuie să primească cel mai eficient modulator tolerat, într-o decizie
- comună pacient–echipă.

- Monitorizarea se face conform RCP (funcție hepatică, oculară la copii etc.) și prin evaluare clinică la fiecare vizită.

11.2. Extinderea eligibilității pe bază de mutații patogene

Element esențial al actualizării protocolului (în linie cu memoriul Comisiei):

- Sunt considerați eligibili pentru evaluarea în vederea terapiei modulatorii toți pacienții cu cel puțin o variantă CFTR clasificată drept „patogenă” sau „probabil patogenă” în bazele de date CFTR2/ClinVar sau în registre naționale recunoscute, în context de fenotip compatibil.(cftr2.org)
- Comisia de Pneumologie și Comisia de Genetică a Ministerului Sănătății:
 - actualizează anual lista mutațiilor eligibile, utilizând date CFTR2, ECFS și alte surse validate;
 - poate extinde eligibilitatea (rambursarea) la mutații rare cu responsivitate demonstrată in vitro sau în serii clinice, după modelul NHS England.(NHS England)

11.3. Testul de sudoare în contextul terapiilor modulatorii

Modificare majoră propusă:

- Testul de sudoare nu se utilizează ca instrument de monitorizare de rutină a eficacității sau aderenței la terapiile modulatorii CFTR.
- Continuarea sau întreruperea tratamentului nu va fi condiționată de valoarea clorurilor în sudoare, ci de:
 - evoluția clinică (simptome, exacerbari)
 - funcția respiratorie (VEMS, LCI)
 - statusul nutrițional (IMC, creștere la copil)
 - calitatea vieții raportată de pacient.
- Determinarea clorurilor în sudoare poate fi luată în considerare doar în contexte speciale (studii clinice, clarificări diagnostice, suspiciune de non-adherență), dar nu este obligatorie.

11.4. Modulatori existenți (exemple, fără a limita lista)

Selecția finală și finanțarea se fac în concordanță cu:

- autorizațiile EMA/CE
- deciziile de rambursare naționale
- standardele ECFS și recomandările actualizate privind terapiile specifice variantelor.

Protocolul național va include în anexă (actualizată anual) tabele detaliate cu:

- molecule (ivacaftor; combinații tezacaftor/ivacaftor; elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor etc.)
- vârste eligibile
- categorii de mutații / clase de mutații eligibile
- parametri de inițiere și oprire a tratamentului.

11.5. Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor)

Element central solicitat în memoriu: includerea deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor în protocol. Conform EMA și deciziei CE (2025):

- Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor, este modulator CFTR administrat oral, în doză fixă o dată pe zi.
- Este aprobat în UE pentru pacienți cu FC ≥ 6 ani care au cel puțin o mutație non- Clasa I în gena regulatorului de conductanță transmembranară pentru fibroza chistică (CFTR).

11.6. Terapii emergente și perspective viitoare

În completarea terapiilor modulatorii CFTR existente, protocolul integrează o perspectivă evolutivă asupra tratamentului fibrozei chistice, incluzând terapiile emergente aflate în dezvoltare clinică. Se recunoaște potențialul major al terapiilor genetice avansate (terapie genică, gene editing – CRISPR/Cas, terapii bazate pe ARN mesager), care vizează corectarea defectului molecular de bază la nivelul genei CFTR și care pot reprezenta, în viitor, opțiuni terapeutice cu potențial curativ.

Se precizează explicit că pacienții cu mutații CFTR de clasa I (mutații de tip nonsense, cu absența sintezei proteinei CFTR funcționale) nu beneficiază în prezent de terapiile modulatorii convenționale și reprezintă o categorie prioritară pentru accesul la terapii inovatoare. Pentru această categorie, protocolul prevede monitorizarea activă și facilitarea accesului la terapii emergente dedicate, inclusiv terapii de tip read-through (care permit depășirea codonilor stop prematuri), terapii bazate pe ARN mesager și alte abordări moleculare aflate în studii clinice.

Centrele de Fibroză Chistică (CFC) vor avea obligația de a urmări activ evoluția acestor terapii, de a facilita accesul pacienților eligibili la studii clinice internaționale și de a integra rapid noile opțiuni terapeutice aprobate la nivel european, în conformitate cu recomandările ECFS, EMA și modelele de implementare din Marea Britanie.

Actualizarea protocolului în această direcție se va realiza periodic, în funcție de progresul științific și de aprobările de reglementare, cu obiectivul de a asigura accesul precoce și echitabil la terapii inovatoare pentru toate categoriile de pacienți cu fibroză chistică.

11.7.1. Managementul pacienților cu mutații CFTR de clasa I

Pacienții cu mutații CFTR de clasa I (mutații de tip nonsense, cu absența completă sau aproape completă a sintezei proteinei CFTR funcționale) reprezintă o categorie distinctă, cu nevoi terapeutice neacoperite de terapiile modulatorii actuale.

Pentru această categorie, protocolul stabilește următoarele principii:

- identificare genetică precisă și încadrare corectă în clasa de mutație;
- includerea prioritară în programe de monitorizare pentru terapii inovatoare;
- facilitarea accesului la studii clinice internaționale dedicate (read-through, terapii mRNA, terapii genice);
- evaluare periodică a eligibilității pentru noi terapii aprobate la nivel EMA/UE;
- colaborare activă cu centre europene de referință pentru acces la terapii în dezvoltare.

Acești pacienți trebuie considerați prioritate strategică în dezvoltarea și implementarea politicilor terapeutice naționale în fibroză chistică, având în vedere lipsa opțiunilor curente eficiente.

Prevederi:

1. Introducere în protocol

- Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor se introduce ca opțiune de tratament imediat după asigurarea rambursării naționale, în baza autorizației EMA/CE.
- Criteriile de eligibilitate sunt:
 - vârsta ≥ 6 ani
 - diagnostic confirmat de FC
 - cel puțin o mutație CFTR eligibilă (o mutație non-clasa I, conform listei EMA/CFTR2 actualizate).

2. Prioritizarea și poziționarea terapeutică

- Deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor este considerat modulator de generație nouă, cu doză unică zilnică și eficacitate non-inferioară față de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor în studiile clinice comparative.(PubMed)
- Pentru pacienții eligibili, se ia în considerare:
 - profilul de siguranță, preferința pacientului (avantajul unei doze unice/zi)
 - istoricul de tolerabilitate și eficacitate pe alte modulatorii.

3. Monitorizare și siguranță

- Monitorizare hepatică regulată și vigilență privind hepatotoxicitatea, conform RCP și ghidurilor EMA/FDA.

- Monitorizarea simptomelor respiratorii, nutriționale și a calității vieții conform standardelor generale pentru modulatori.

4. Actualizare dinamică

- Lista mutațiilor CFTR eligibile pentru Alyftrek se actualizează anual de către Comisia de Pneumologie și Comisia de Genetică, în baza EPAR și CFTR2.

11.6. Evaluarea eficacității modulatorilor – fără rol obligatoriu al testului de sudoare

La 3–6 luni după inițiere și apoi anual:

- evaluare clinică, VEMS/LCI, exacerbări, IMC, parametri de laborator
- evaluare psihologică și a aderenței
- ajustarea terapiei concomitente (enzime pancreatice, vitamine, alte mucoactive).

Testul de sudoare nu constituie criteriu de menținere/oprire a terapiei; se folosește strict în context de cercetare sau pentru clarificări punctuale.

12. Transplant pulmonar

- Transplantul pulmonar reprezintă opțiunea terapeutică de ultimă linie în insuficiența respiratorie severă refractară.
- Criteriile de trimitere către centrele de transplant trebuie armonizate cu recomandările ECFS/UK și vor fi detaliate într-o anexă specifică ($FEV_1 < 30\%$, declin accelerat, hipoxemie, hipercapnie, exacerbări frecvente, hemoptizii masive etc.).

13. Educație terapeutică, suport psihosocial și rolul asociațiilor

- Educația terapeutică este parte integrantă a îngrijirii și trebuie să fie program sistematic, similar PNDS.
- CFC colaborează cu asociațiile de pacienți pentru:
 - sprijin social și financiar
 - integrare școlară și profesională
 - informare și advocacy la nivel național.

14. Indicatori de calitate și audit

Ministerul Sănătății, prin CFC și Registrul Național, va monitoriza:

- proporția pacienților îngrijiți în CFC
- rata de acces la modulatori CFTR pentru pacienți eligibili
- parametri de rezultat (VEMS, IMC, supraviețuire, rate de transplant)
- timp mediu de la diagnostic la inițierea terapiei modulatorii
- utilizarea și siguranța Alyftrek după introducerea în schemele de rambursare.

Auditul periodic (la 3–5 ani) va permite ajustarea protocolului în funcție de:

- datele din registru
- noi terapii aprobate
- actualizări ale standardelor ECFS/UK/NICE și ale PNDS.

15. Dispoziții finale

1. Prezentul Protocol național de diagnostic, monitorizare și tratament al fibrozei chistice a fost elaborat de Comisia de Pneumologie

2. Comisia de Pneumologie va prezenta anual ministrului sănătății un raport de implementare, incluzând:

- numărul de pacienți tratați cu fiecare tip de modulator
- numărul și profilul pacienților tratați cu deutivacaftor/tezacaftor/vanzacaftor (după rambursare)
- propuneri de ajustare a criteriilor de eligibilitate pe baza noilor date științifice și a experienței clinice.

3. Protocolul se va revizui cel puțin la fiecare (3) ani sau mai devreme, în funcție de apariția unor noi terapii sau dovezi majore.