**ANEXA**

**MODIFICĂRI**

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

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 64 cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 64 cod (B02BX05): DCI ELTROMBOPAG**

**A. ADULȚI**

**I. Indicaţia terapeutică**

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi, cu trombocitopenie imună primară (TIP) şi care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

**II. Criterii de includere în tratament**

Pacienţi adulţi cu TIP care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticoizi, imunoglobuline).

**III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienţilor cu TIP şi cu insuficienţă hepatică (scor Child-Pugh > = 5) cu excepţia cazului în care beneficiul aşteptat depăşeşte riscul identificat de tromboză portală venoasă.

**IV. Tratament**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.

**1. Mod de administrare:**

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)

**2. Doze:**

* Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.
* Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
* Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite > = 50000/microl.
* Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi.
* Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după iniţierea tratamentului cu eltrombopag şi a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

**Ajustarea dozelor:**

* După iniţierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obţine şi a menţine un număr de trombocite > = 50000/microl, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
* Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 75 mg.
* Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
* Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag şi dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcţie de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic până la obţinerea unui număr de trombocite stabil (> = 50000/microl timp de cel puţin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic.

|  |  |
| --- | --- |
| Număr de trombocite | Ajustarea dozei sau răspuns |
| < 50000/microl după cel puţin 2 săptămâni de tratament | Creşteţi doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi. |
| > = 50000/microl până la < = 150000/microl | Administraţi cea mai mică doză de eltrombopag şi/sau medicaţie concomitentă pentru TIP în vederea menţinerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia. |
| > 150000/microl până la < = 250000/microl | Reduceţi doza zilnică cu 25 mg. Aşteptaţi 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri şi ale oricărei ajustări ulterioare de doză. |
| > 250000/microl | Întrerupeţi administrarea eltrombopag; creşteţi frecvenţa monitorizării trombocitelor la două pe săptămână.  Atunci când numărul de trombocite este < = 100000/microl, reiniţiaţi tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg. |

\* La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se creşte doza la 25 mg o dată pe zi.

* La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.
* Trebuie să se aştepte cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

**Asociere**

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

**3. Monitorizarea tratamentului:**

* Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.
* După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.
* Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate şi în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).
* Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt şi trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv coloraţia pentru fibroză.
* Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) şi ale bilirubinei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei şi lunar, după stabilirea unei doze fixe.
* Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienţilor.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag**

* Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
* Eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
* Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (> = 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau > = 3 x faţă de valorile iniţiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:
* progresive sau
* persistente timp de > = 4 săptămâni sau
* însoţite de creşterea bilirubinei directe sau
* însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
* Prezenţa de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
* Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Consideraţii speciale**

* Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
* În cazul pacienţilor originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie iniţiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi. La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariţia trombocitopeniei.
* Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienţii cu TIP cu insuficienţă hepatică, doza iniţială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După iniţierea tratamentului cu eltrombopag la pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a creşte doza
* În cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei şi trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau prin analize de urină

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic hematolog.

**B. COPII**

**I. Indicaţia terapeutică**

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, şi care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

**II. Criterii de includere în tratament**

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienţilor cu vârsta de 1 an şi peste care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline)

**III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienţilor cu TIP şi cu insuficienţă hepatică (scor Child-Pugh > = 5) cu excepţia cazului în care beneficiul aşteptat depăşeşte riscul identificat de tromboză portală venoasă.

**IV. Tratament**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de către un medic cu experienţă în tratamentul afecţiunilor hematologice.

**1. Mod de administrare:**

Administrare orală. Comprimatele trebuie administrate cu cel puţin două ore înainte sau patru ore după orice produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conţin calciu) sau suplimentele cu minerale care conţin cationi polivalenţi (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu şi zinc)

**2. Doze:**

* + Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcţie de numărul de trombocite ale pacientului.
  + Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
  + Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge şi menţine un număr de trombocite > = 50000/microl.
  + Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi (Pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani).
  + Doza iniţială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi (Pacienţi copii cu vârsta cuprinsă între 1 şi 5 ani).
  + Ajustările dozei se fac în funcţie de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după iniţierea tratamentului cu eltrombopag şi a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

**Ajustarea dozelor:**

* + După iniţierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obţine şi a menţine un număr de trombocite > = 50000/microl, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
  + Nu trebuie depăşită o doză zilnică de 75 mg.
  + Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creştere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
  + Tabloul clinic hematologic şi analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag şi dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcţie de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic până la obţinerea unui număr de trombocite stabil (> = 50000/microl timp de cel puţin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite şi frotiuri din sângele periferic.

|  |  |
| --- | --- |
| Număr de trombocite | Ajustarea dozei sau răspuns |
| < 50000/microl după cel puţin 2 săptămâni de tratament | Creşteţi doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi. |
| > = 50000/microl până la < = 150000/microl | Administraţi cea mai mică doză de eltrombopag şi/sau medicaţie concomitentă pentru TIP în vederea menţinerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia. |
| > 150000/microl până la < = 250000/microl | Reduceţi doza zilnică cu 25 mg. Aşteptaţi 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri şi ale oricărei ajustări ulterioare de doză. |
| > 250000/microl | Întrerupeţi administrarea eltrombopag; creşteţi frecvenţa monitorizării trombocitelor la două pe săptămână.  Atunci când numărul de trombocite este < = 100000/microl, reiniţiaţi tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg. |

\* La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se creşte doza la 25 mg o dată pe zi.

* + La pacienţii care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.
  + Trebuie să se aştepte cel puţin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

**Asociere**

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităţilor medicale, pentru a evita creşterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

**3. Monitorizarea tratamentului:**

* + Înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenţie frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul iniţial al anomaliilor morfologice celulare.
  + După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară.
  + Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate şi în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii).
  + Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt şi trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv coloraţia pentru fibroză.
  + Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) şi ale bilirubinei trebuie determinate înainte de iniţierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei şi lunar, după stabilirea unei doze fixe.
  + Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienţilor.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag**

* + Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu creşte până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
  + Eşecul menţinerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
  + Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (> = 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienţi cu funcţie hepatică normală sau > = 3 x faţă de valorile iniţiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienţi cu creşteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) şi sunt:
  + progresive sau
  + persistente timp de > = 4 săptămâni sau
  + însoţite de creşterea bilirubinei directe sau
  + însoţite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
  + Prezenţa de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
  + Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**VI. Consideraţii speciale**

* + Pacienţii trebuie evaluaţi periodic din punct de vedere clinic şi continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
  + În cazul pacienţilor originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie iniţiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi
  + La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariţia trombocitopeniei.
  + Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienţii cu TIP cu insuficienţă hepatică, doza iniţială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După iniţierea tratamentului cu eltrombopag la pacienţii cu insuficienţă hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a creşte doza
  + În cazul pacienţilor cu insuficienţă renală nu este necesară ajustarea dozei şi trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauţie şi sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice şi/sau prin analize de urină

**VII. Prescriptori**

Tratamentul cu eltrombopag trebuie iniţiat şi monitorizat de medicii pediatri, cu atestat/specializare oncologie pediatrica/hematologie şi oncologie pediatrica, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 115 cod (J05AX18): DCI LETERMOVIRUM (forma orală) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 115 cod (J05AX18): DCI LETERMOVIRUM (forma orală)**

**I. Indicaţia terapeutică**

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecţiei cu virusul citomegalic (CMV) şi al bolii induse de virusul citomegalic la adulţi CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

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

1. Criterii de includere în tratament

* Adulţi cu vâsta ≥ 18 ani CMV-seropozitivi [R+]
* Pacientii care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

2. Criterii de excludere:

* hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi
* femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condiţiile Programului de prevenire a sarcinii
* pacienţi de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
* Administrare concomitentă cu pimozidă.
* Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.
* administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastină.
* pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
* pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă

**III. Tratament**

Tratamentul trebuie iniţiat şi monitorizat sub supravegherea unor medici cu experienţă în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie inceput dupa TCSH.

* Tratamentul poate sa fie iniţiat in ziua efectuării transplantului şi nu mai târziu de 28 zile după transplant.Tratamentul profilactic cu letermovir trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

În plus față de tratamentul initial profilactic cu letermovir pentru 100 zile, profilaxia poate fi extinsă până la 200 zile după transplant pentru pacienții cu risc mare de reactivare a infecșiei CMV.

Mod de administrare:

* Tratamentul cu letermovir se administreaza oral o data pe zi,in doza de 480 mg. Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

* Profilaxia prelungită cu letermovir până la 200 zile după transplant este benefică la unii pacienți cu risc rescut de reactivare tardiva a infectiei cu CMV.
* Conform studiului recent P040⁴ , administrarea profilactică de letermovir poate fi făcută până la 200 zile.

Asociere cu alte medicamente:

* Risc de reacţii adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacţiunilor cu alte medicamente
* Utilizarea letermovir concomitent cu anumite medicamente poate genera interacţiuni medicamentoase cunoscute sau potenţial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:
  + posibile reacţii adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la letermovir.
  + scăderea semnificativă a concentraţiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care letermovir este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi.

* + Dacă administrarea ciclosporinei este iniţiată după începerea tratamentului cu letermovir, următoarea doză de letermovir trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi.
  + Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu letermovir, doza următoare de letermovir trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi.
  + Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentraţiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de letermovir.

**IV. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

**Grupe speciale de pacienţi**

* Insuficienţă hepatica - Nu este necesară ajustarea dozei de letermovir în cazurile de insuficienţă hepatică uşoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
* Insuficienţă hepatică asociată cu insuficienţă renală- letermovir nu este recomandat la pacienţii cu insuficienţă hepatică moderată asociată cu insuficienţă renală moderată sau severă.
* Insuficienţă renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de letermovir la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienţii cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea şi siguranţa nu au fost demonstrate la pacienţii cu BRST.
* Copii şi adolescenţi - Siguranţa şi eficacitatea letermovir la pacienţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

**Interacţiuni medicamentoase**

Letermovir trebuie utilizat cu prudenţă concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A şi al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil şi chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creşterea concentraţiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă şi/sau ajustarea dozelor medicamentelor care sunt substraturi al CYP3A administrate concomitent.

În cazul administrării concomitente cu ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, în general este recomandată monitorizarea mai frecventă, în primele 2 săptămâni după iniţierea şi după oprirea tratamentului cu letermovir, precum şi după schimbarea căii de administrare a letermovirului.

Letermovir este un inductor moderat al enzimelor şi transportorilor. Efectul inductor poate determina scăderea concentraţiilor plasmatice ale unora dintre medicamentele metabolizate şi transportate. Ca urmare, pentru voriconazol şi fenitoină, se recomandă efectuarea monitorizării acţiunilor terapeutice ale medicamentului (therapeutic drug monitoring TDM). Administrarea concomitentă cu dabigatran trebuie evitată, din cauza riscului de reducere a eficacităţii acestuia.Letermovir poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor transportate de OATP1B1/3, cum sunt multe dintre statine.

**Excipienţi**

Letermovir conţine lactoză monohidrat. Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbţie de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

**V. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

În cazurile în care boala sau viremia ADN CMV au fost considerate semnificative clinic, profilaxia cu letermovir a fost întreruptă şi s a iniţiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)).

**VI. Prescriptori:** medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internarii pacientului si ulterior, pe perioada starii post transplant, de catre medicul hematolog sau medicul de familie aflat în relaţie contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidenţă, in baza scrisorii medicale emisa de medicul specialist din aceste centre. In scrisoarea medicala se va mentiona obligatoriu doza de administrare si numarul de zile de tratament cu letermovir ramase din durata recomandata de administrare de 200 zile dupa transplant.”

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

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

**1. CANCERUL PULMONAR**

**I. Indicaţii**

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

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

**II. Criterii de includere**

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

**III. Criterii de excludere**

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

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

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

**Doza:**

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

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

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienţi**

* ***Insuficienţă renală***

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

* ***Insuficienţă hepatica***

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

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

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

* *Considerații generale*

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

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

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

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

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

* *Pneumonită mediată imun*

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

* *Colită mediată imun*

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

* *Hepatită mediată imun*

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

* *Nefrită mediată imun*

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

* *Endocrinopatii mediate imun*

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

* *Alte reacţii adverse mediate imun*

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

* *Reacții asociate administrării intravenoase*

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

**VII. Criterii de întrerupere a tratamentului**

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

**VIII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

**2. MELANOM MALIGN**

**I. Indicații**

Pembrolizumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienţi adulţi si adolescenți:

**Indicația 1**- monoterapie pentru tratamentul adulților si adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste, cu melanom avansat ( nerezecabil și metastatic)

**Indicația 2** - monoterapie pentru tratamentul adjuvant al adulților si adolescenților cu vârsta de 12 ani și peste cu melanom stadiul IIB, IIC sau III, la care s-a efectuat rezecție completă.

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

**II. Criterii de includere**

***Pentru indicația 1:***

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

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

* Pacienti cu vârsta mai mare de 12 ani
* Melanom malign stadiul IIB, IIC sau III, confirmat histologic, operat cu intenţie de radicalitate (inclusiv îndepărtarea chirurgicală a adenopatiilor regionale, după caz)
* Absenţa semnelor de boală (clinic şi imagistic), după intervenţia chirurgicală, înainte de începerea tratamentului cu pembrolizumab
* Status de performanţă ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* Sarcina si alăptare
* Lipsa răspunsului la tratament anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1).

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

**IV. Tratament**

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

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

**Doza si mod de administrare:**

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

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

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

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

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

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

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienți**

***Insuficienţă renală***

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

***Insuficienţă hepatică***

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

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

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

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

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

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală pentru adulti.

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

**3. CARCINOAME UROTELIALE**

**I. Indicaţie**

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

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

**II. Criterii de includere**

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

**III. Criterii de excludere**

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

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

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

**Doza si mod de administrare:**

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

**Durata tratamentului**:

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

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienți**:

***Insuficiența renală***

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

***Insuficiența hepatică***

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

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

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

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

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

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

**I.** **Indicaţii**

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

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

**II. Criterii de includere în tratament**

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

sau

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

**III. Criterii de excludere:**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţi.

**IV. Tratament:**

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

**Doza recomandată**

1. Pacienti adulti

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

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

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

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

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

**Durata tratamentului**

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

**Modificarea dozei**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

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

**VI. Reacţii adverse**

**Reacţii adverse mediate imun**

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

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru depistarea semnelor şi simptomelor de pneumonită.

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

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

* *Colită mediată imun*

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

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

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

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

* *Hepatită mediată imun*

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

Trebuie excluse alte cauze.

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

* *Nefrită mediată imun*

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

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

* *Endocrinopatii mediate imun*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* *diabet zaharat tip 1, inclusiv cetoacidoză diabetică*

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

Pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 1 trebuie administrată insulina.

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

* *tulburări tiroidiene: hipotiroidism, hipertiroidism și tiroidită*

Pot surveni în orice moment pe durata tratamentului.

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

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

Hipertiroidismul poate fi gestionat prin administrarea de tratament simptomatic.

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

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

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

În caz contrar, tratamentul trebuie intrerupt.

**Reacţii adverse cutanate mediate imun**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Reacții adverse legate de transplant**

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

1. TCSH alogen după tratamentul cu pembrolizumab

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

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

1. TCSH alogen înaintea tratamentului cu pembrolizumab

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

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

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

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

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

**Reacţii legate de administrarea perfuziei.**

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

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

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

**VII. Atenţionări şi precauţii**

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

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

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

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

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

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

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

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

**VIII. Prescriptori**

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

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

**I. Indicaţie**

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

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

**II. Criterii de includere**

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

**III. Criterii de excludere**

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

**IV. Tratament**

**Evaluare pre-terapeutică:**

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

**Doza:**

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

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

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

**Modificarea dozei:**

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

**Grupe speciale de pacienţi:**

***Insuficienţă renală***

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

***Insuficienţă hepatică***

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

**V. Monitorizarea tratamentului**

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

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

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

**VII. Prescriptori**

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB**

**1. CARCINOMUL UROTELIAL**

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul carcinomului urotelial (CU) local avansat sau metastazat, la pacienţi adulţi:

* după tratament anterior cu chimioterapie cu săruri de platină, sau
* la cei care nu sunt considerați eligibili pentru tratamentul cu cisplatin și ale căror tumori prezintă un nivel înalt de expresie a PD-L ≥ 5%\*

\**Pacienţii cu carcinom urotelial netrataţi anterior trebuie selectaţi pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat*.

1. **Criterii de includere**

* vârsta ≥ 18 ani
* diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic
* boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivata inoperabila.
* status de performanta ECOG 0 - 2
* pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin **sau** care prezinta recidiva bolii in timpul sau in primele 12 luni după tratament sistemic adjuvant sau neoadjuvant, cu un regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

1. **Criterii de excludere**

* Hipersensibilitate la substanța de baza sau excipienți
* Sarcina sau alăptare

**Contraindicații relative**

\* Insuficienta hepatica in orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cu boală pulmonară interstițială; antecedente de pneumonită care a necesitat tratament sistemic cu corticosteroizi*;* pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronica de etiologie virala, infecție HIV etc.

\* *În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient*.

1. **Tratament**

**Doza si mod de administrare**

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1200 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de trei săptămâni. Perfuzia **nu** trebuie administrată intravenos rapid sau în bolus intravenos. Doza inițială de Atezolizumab trebuie administrată pe durata a 60 minute. Dacă prima perfuzie este bine tolerată, toate perfuziile ulterioare pot fi administrate pe durata a 30 minute.

*Durata tratamentului -* până la progresia bolii, sau pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat in considerare la recomandarea medicului curant, daca pacientul nu prezinta o deteriorare simptomatica semnificativa.

*Doze întârziate sau omise -* dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil; nu se așteaptă până la următoarea doză planificată. Planificarea administrării trebuie modificată pentru a menţine un interval de 3 săptămâni între doze.

*Modificările dozei pe durata tratamentului -* nu se recomandă reduceri ale dozei de Atezolizumab.

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

**Recomandări pentru întreruperea tratamentului cu Atezolizumab** (***la latitudinea medicului curant care va aprecia raportul risc-beneficiu si cu acordul pacientului***)**:**

* În cazul toxicităţilor de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituţie hormonală
* În cazul recurenţei oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3
* În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacţiei adverse.
* În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicităţii asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

**Monitorizarea tratamentului**:

**Evaluare pre-terapeutica**:

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat al bolii
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) si/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale si / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

**Monitorizarea răspunsului la tratament si a toxicităţii**:

* Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (intre 2 si maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

1. **Criterii pentru întreruperea tratamentului**:

* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. In astfel de cazuri, nu se recomanda întreruperea tratamentului. Se recomanda repetarea evaluării imagistice, la 4-8 săptămâni de la cea care arata progresia bolii si numai daca exista o noua creștere obiectiva a volumul tumoral sau deteriorare simptomatica se va avea in vedere întreruperea tratamentului.
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – **in funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului**
* Decizia medicului curant
* Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

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

Majoritatea reacţiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile şi abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab şi iniţierea corticoterapiei şi/sau tratamentului de susţinere. Au fost observate reacţii adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacţiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezoliumab.

În cazul reacţiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcţie de gradul de severitate a reacţiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată şi trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de cel puţin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienţi ale căror reacţii adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenţei oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 3 şi în cazul oricărei reacţii adverse mediate imun de grad 4, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

**Pneumonită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul pneumonitei de grad 2 şi trebuie iniţiat tratamentul cu 1-2 mg/kg şi zi de prednison sau un echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la ≤ gradul 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi dacă doza de corticosteroizi a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul pneumonitei de grad 3 sau 4.

**Colită mediată-imun**

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creştere de ≥ 4 scaune/zi peste numărul iniţial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă > 5 zile sau dacă reapar. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viaţa în pericol; este indicată intervenţie de urgenţă).

**Hepatită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecinţe letale, în asociere cu atezolizumab Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) şi bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab şi după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat dacă valorile crescute ale evenimentelor de grad 2 (valorile serice ale ALT sau AST > 3 până la 5 x LSVN sau ale bilirubinei > 1,5 până 3 x LSVN) persistă mai mult de 5 până la 7 zile şi trebuie iniţiat tratamentul cu prednison în doză de 1 până la 2 mg/kg pe zi sau echivalent. În cazul în care evenimentul se ameliorează până la un grad ≤1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună.

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau un echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST > 5,0 x LSVN sau ale bilirubinei > 3 x LSVN).

**Endocrinopatii mediate-imun**

În studiile clinice s-au observat hipotiroidism, hipertiroidism, insuficienţă suprarenală, hipofizită şi diabet zaharat de tip 1, incluzând cetoacidoză diabetică, în asociere cu atezolizumab .

Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de endocrinopatii. Funcţia tiroidiană trebuie monitorizată înainte de iniţierea şi periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienţilor cu valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene la momentul iniţial.

Pacienţii asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcţiei tiroidiene pot fi trataţi cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată terapia de substituţie cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituţie, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate şi funcţia tiroidiană se ameliorează.

În cazul insuficienţei suprarenale simptomatice, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg şi zi de metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară).

În cazul hipofizitei de grad 2 sau de grad 3, trebuie amânată administrarea atezolizumab şi trebuie iniţiată corticoterapia pe cale intravenoasă (1-2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent), precum şi tratamentul de substituţie hormonală, după cum este necesar. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie instituit tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează până la grad ≤ 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a ≥ 1 lună. Tratamentul poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad ≤ 1 pe parcursul a 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil sub terapie de substituţie (dacă este necesară). Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul hipofizitei de grad 4.

Trebuie iniţiat tratamentul cu insulină pentru diabetul zaharat de tip 1. În cazul hiperglicemiei de grad ≥ 3 (glicemie în condiţii de repaus alimentar > 250 mg/dl sau 13,9 mmol/l), trebuie amânată administrarea atezolizumab. Tratamentul poate fi reluat după ce se obţine controlul metabolic cu terapie de substituţie cu insulină.

**Meningoencefalită mediată-imun**

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienţii trebuie monitorizaţi pentru apariţia semnelor şi simptomelor de meningită sau encefalită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul meningitei sau encefalitei de orice grad. Trebuie iniţiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg şi zi metilprednisolon sau echivalent). Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie urmat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg şi zi sau echivalent

**Reacţii asociate perfuziei**

Reacţiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii cu reacţii de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

**Alte reactii adverse mediate imun**: pancreatită, miocardită, nefrita, miozita, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe şi letale. In functie de gradul de severitate al reactiei adverse, administrarea atezolizumab trebuie amanata si administrati corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi şi pacientul este stabil. Administrarea trebuie intrerupta definitiv in cazul recurentei oricarei reactii adverse de grad 3 mediata imun si in cazul oricarei reactii adverse de grad 4, mediata imun.

1. **Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

**2. CANCERUL BRONHO-PULMONAR ALTUL DECÂT CEL CU CELULE MICI (NSCLC, NON-SMALL CELL LUNG CANCER)**

**A. Indicatia terapeutica** (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul NSCLC local avansat sau metastazat, la pacienți adulți, după tratament anterior cu chimioterapie. Sunt eligibili pacienții cu NSCLC cu mutații ale EGFR cărora trebuie să li se fi administrat tratamente specifice, înaintea administrării atezolizumab.

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

**I. Criterii de includere**:

* Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
* Status de performanta ECOG 0-2
* Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, confirmat histologic
* Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie.
* Progresia bolii, in timpul sau după tratament anterior la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR, care au primit tratamente specifice pentru acest tip de mutații.

**II. Criterii de excludere**:

* Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
* Sarcina sau alaptare

***Contraindicații relative****:*

* Insuficienta hepatica moderata sau severa
* Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienți cu funcție hematologică şi a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemica medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

*În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.*

**III. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutica:***

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească/să susţină progresia bolii după tratament anterior cu chimioterapie standard, sau terapie specifica pentru mutațiile prezente EGFR - in funcție de decizia medicului curant;
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

***Doza*:**

Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie** **intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

***Durata tratamentului*:**

* până la pierderea beneficiului clinic
* până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

***Modificarea dozei***:

* Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
* In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi.
* Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
* Administrarea trebuie întreruptă definitiv in cazul recurentei oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun si in cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potentiale.*

***Grupe speciale de pacienți***:

***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

***Insuficiență hepatica***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

***Copii şi adolescenți***

Siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

***Pacienți vârstnici***

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

**IV. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, in funcție de decizia medicului curant si de posibilitățile locale
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

**V. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1**

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

* Progresia obiectivă a bolii in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului pana la dispariția beneficiului clinic
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* Decizia medicului sau a pacientului.

**VII. Prescriptori**

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

**B. Indicație terapeutica** (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel și carboplatină este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC), fără celule scuamoase, metastazat, la pacienți adulți. La pacienţii cu NSCLC ALK-pozitiv sau cu mutații EGFR, utilizarea atezolizumab în asociere cu bevacizumab, paclitaxel şi carboplatină este indicată numai după eșecul terapiilor ţintite corespunzătoare

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

1. **Criterii de includere**:

* Pacienți cu vârstă mai mare de 18 ani
* Indice al statusului de performanta ECOG 0-2
* Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, **fără** celule scuamoase, metastazat, confirmat histologic si imagistic
* Progresia bolii, in timpul sau după tratament anterior, la pacienții cu mutații activatoare ale EGFR sau cu modificări ale genei ALK (boala „ALK pozitiva”), care au primit tratamente țintite corespunzătoare pentru acest tip de mutații.

1. **Criterii de excludere:**

* Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
* Sarcină

**Contraindicații relative\*:**

\* Insuficienta hepatica severa, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronica de etiologie virala*,* etc

*\* În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

1. **Tratament**

**Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:**

Pe parcursul ***fazei de inducție***, **doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg**, administrată prin perfuzie intravenoasă, **urmată de** administrarea de **bevacizumab, paclitaxel** și apoi de **carboplatină**. Ciclurile de tratament in faza de inducție se repeta la interval de **trei săptămâni** si se administrează **patru** sau **șase cicluri**.

Faza de inducție este urmată de ***faza de întreținere*** (fără chimioterapie), în care se administrează **atezolizumab în doză de 1200 mg** urmat de administrarea de **bevacizumab,** ambele prin perfuzie intravenoasă. Intervalul la care se administrează cele 2 produse este de **trei săptămâni**.

**Evaluare pre-terapeutica:**

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului avansat de boala - in funcție de decizia medicului curant;
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) si/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale si / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

**Durata tratamentului:**

Se recomandă ca pacienţii să fie tratați cu atezolizumab până la progresia bolii sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Au fost observate răspunsuri atipice (de exemplu, o progresie radiologica inițială a bolii, urmată de reducerea dimensiunii tumorii), atunci când se continua tratamentul cu atezolizumab după progresia radiologica a bolii. Continuarea tratamentului după progresia radiologica a bolii poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant si este recomandat daca nu exista progresie clinica (simptomatica).

**Modificarea dozei**:

**NU** se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie ***amânată*** si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau 1, într-un interval de maxim 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

**Grupe speciale de pacienți:**

*Insuficienţă renală* - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

*Insuficienţă hepatica*: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderata. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficienţă hepatică severa. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient

*Copii şi adolescenți*: siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

*Pacienți vârstnici*: Nu este necesară ajustarea dozelor de Atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

*Statusul de performanţă:* Pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluşi din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC

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

* Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare

**V.** **Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1**

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* In cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, daca nu exista o deteriorare simptomatica semnificativa.
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun (gradul 3 toxicitate) sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol (gradul 4 toxicitate). *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* Decizia medicului sau a pacientului.

**VII**. **Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

**C. Indicație terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):**

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul de linia întâi al NSCLC metastazat, la pacienți adulți, ale căror tumori exprima PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT sau pe ≥10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI) si care nu prezinta NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR

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

**I. Criterii de includere**:

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanta ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Evaluarea extensiei bolii locale, regionale și la distanță (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea în stadiul metastatic de boală.
5. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT sau pe ≥10% din celulele imune care infiltrează tumora (CI).

**II. Criterii de excludere**:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.
2. Sarcina sau alaptare.
3. Tratament sistemic anterior pentru stadiu avansat de boală.
4. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.

***Contraindicații relative****:*

* Insuficienta hepatica moderata sau severa
* Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; metastaze cerebrale active; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienți cu funcție hematologică şi a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemica medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

*În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.*

**III. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutica:***

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiilor avansat/metastazat, înainte de inițierea imunoterapiei.
* Determinarea scorului PD-L1, statusul mutațional ALK, EGFR.
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

***Doza*:**

Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie** **intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

***Durata tratamentului*:**

* până la pierderea beneficiului clinic
* până când toxicitatea devine imposibil de gestionat.

***Modificarea dozei***:

* Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
* In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi.
* Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
* Administrarea trebuie întreruptă definitiv in cazul recurentei oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun si in cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potentiale.*

***Grupe speciale de pacienți***:

***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

***Insuficiență hepatica***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

***Copii şi adolescenți***

Siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

***Pacienți vârstnici***

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

**IV. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, in funcție de decizia medicului curant si de posibilitățile locale
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

**V. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1**

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

* Progresia obiectivă a bolii in absenta beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistica, fără deteriorare simptomatica nu obliga la întreruperea tratamentului iar medicul poate decide continuarea tratamentului pana la dispariția beneficiului clinic
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* Decizia medicului sau a pacientului.

**VII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală.

**D. Indicație terapeutica (face obiectul unui contract cost volum):**

Atezolizumab în monoterapie pentru tratamentul adjuvant după rezecție completă și chimioterapie pe bază de săruri de platină la pacienții adulți cu NSCLC, cu risc înalt de recurență, ale căror tumori exprima PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT si care nu prezinta NSCLC ALK pozitiv sau mutații EGFR (cu durata limitata de tratament de 1 an)

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

**I. Criterii de includere**:

1. Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
2. Status de performanta ECOG 0-2
3. Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, confirmat histologic.
4. Stadiul II-IIIA de boală rezecată complet cu risc înalt de recurență (conform Anexei nr. 1)
5. Chimioterapie adjuvantă pe bază de săruri de platină, administrată anterior.
6. Pacienți cu tumori ce exprimă PD-L1 pe suprafața a ≥50% din CT.

**II. Criterii de excludere**:

1. Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi.
2. Sarcina sau alaptare.
3. Mutații prezente ale EGFR sau rearanjamente ALK.

***Contraindicații relative****:*

* Insuficienta hepatica moderata sau severa
* Boală autoimună în antecedente; pneumonită în antecedente; status de performanță ECOG > 2; infecție cu HIV, hepatită B sau hepatită C; boală cardiovasculară semnificativă şi pacienți cu funcție hematologică şi a organelor țintă inadecvată; pacienții cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat pe cale sistemica medicamente imunostimulatoare pe cale sistemică în ultimele 4 săptămâni sau medicamente imunosupresoare pe cale sistemică în ultimele 2 săptămâni.

*În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient, de către medicul curant.*

**III. Tratament**

***Evaluare pre-terapeutica:***

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor ce pot beneficia de intervenție chirurgicală radicală;
* Evaluarea eligibilității pentru administrarea tratamentului pe bază de săruri de platină;
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații necesare

***Doza*:**

Doza recomandată de atezolizumab este de **1200 mg**, administrată prin **perfuzie** **intravenoasă** la interval de **trei săptămâni**.

***Durata tratamentului*:**

* până la recidiva bolii sau
* până când toxicitatea devine imposibil de gestionat sau
* până la 1 an.

oricare din situatii intervine prima.

***Modificarea dozei***:

* Nu se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.
* In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi.
* Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
* Administrarea trebuie întreruptă definitiv in cazul recurentei oricărei reacții adverse de grad 3, mediata imun si in cazul oricărei reacții adverse de grad 4 mediata imun (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potentiale.*

***Grupe speciale de pacienți***:

***Insuficiență renală***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienti

***Insuficiență hepatica***

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară.Atezolizumab nu a fost studiat la pacienţi cu insuficienţă hepatică moderată sau severa

***Copii şi adolescenți***

Siguranța şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

***Pacienți vârstnici***

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

**IV. Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica – regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, in funcție de decizia medicului curant si de posibilitățile locale
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

**V. Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun - a se vedea cap. V de la pct. 1**

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

* Intreruperea tratamentului datorită apariției posibilelor leziuni de boală la examenele imagistice, fără deterioare simptomatică specifică bolii oncologice, va putea fi stabilită de către medicul curant după eliminarea posibilității diagnosticului unei false progresii de boală (după repetarea examenului imagistic respectiv la interval de 4-6 săptămâni)
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun care pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* Decizia medicului sau a pacientului.

**VII. Prescriptori**

Iniţierea si continuarea tratamentului se face de către medicii specialiști oncologie medicală

**3. CANCERUL BRONHO-PULMONAR CU CELULE MICI (EXTENSIVE-STAGE SMALL CELL LUNG CANCER, ES-SCLC)**

Atezolizumab, în asociere cu săruri de platina (carboplatin sau cisplatin) şi etoposide, este indicat pentru tratamentul de linia întâi al neoplasmului bronho-pulmonar cu celule mici în stadiu extins (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC), la pacienți adulți.

**Exclusiv în scopul identificării şi raportării pacienţilor efectiv trataţi pe această indicaţie, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaţionale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.**

1. **Criterii de includere**:

* Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
* Indice al statusului de performanta ECOG 0-2
* Diagnostic de carcinom bronho-pulmonar cu celule mici, confirmat histologic, stadiul extins, confirmat imagistic

1. **Criterii de excludere**:

* Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
* Sarcina

***Contraindicații relative***\*:

\* *Insuficienta hepatica in orice grad de severitate, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronica de etiologie virala, etc.*

\**În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient*.

1. **Tratament:**

**Evaluare pre-terapeutica**:

* Confirmarea histologică a diagnosticului;
* Evaluare clinică şi imagistică pentru certificarea stadiului extins al bolii
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) si/sau funcțională - medicul curant va aprecia ce fel de investigații biologice / funcționale si / sau consulturi interdisciplinare sunt necesare.

**Doza si mod de administrare**:

Pe parcursul fazei de inducţie, doza recomandată de atezolizumab este de 1200 mg, în perfuzie intravenoasă, urmat de carboplatin/cisplatin, apoi de etoposid administrat în perfuzie intravenoasă în ziua 1. Etoposid se va administra, de asemenea, în perfuzie intravenoasă, în zilele 2 şi 3. Acest tratament se administrează la fiecare trei săptămâni timp de patru cicluri sau până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile, daca aceste evenimente apar pe parcursul acestor prime 4 cicluri de tratament.

Faza de inducție este urmată de o fază de întreținere fără chimioterapie, în care se administrează doar atezolizumab, în aceeași doză de 1200 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă, la intervale de trei săptămâni. Atezolizumab poate fi administrat până la pierderea beneficiului clinic, conform evaluării efectuate de către medicul curant.

**Durata tratamentului:** până la progresia bolii, sau pana când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat in considerare la recomandarea medicului curant, daca pacientul nu prezinta o deteriorare simptomatica semnificativa.

**Modificarea dozei**:

**NU** se recomanda reduceri ale dozei de atezolizumab.

In funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată si trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, in funcție de tipul efectului secundar.

Tratamentul poate fi reluat când evenimentul sau simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni şi corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.

**Grupe speciale de pacienți**:

*Insuficiența renală:* nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficienţă renală uşoară sau moderată. Datele provenite de la pacienţi cu insuficienţă renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

*Insuficiența hepatica*: nu este necesară ajustarea dozei la pacienţi cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderata. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficienţă hepatică severa. Administrarea tratamentului in aceste cazuri va fi decisa (recomandata) de către medicul curant si acceptata (consimțită in scris) de către pacient.

*Copii şi adolescenţi*: siguranţa şi eficacitatea atezolizumab la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite.

*Pacienţi vârstnici*: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienţii cu vârsta ≥ 65 ani.

*Statusul de performanţă Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)* > 2: pacienţii cu status de performanţă ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de ES-SCLC.

1. **Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica – la intervale regulate pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament (intre 2 si maxim 6 luni, ideal la fiecare 2-3 luni)
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare şi periodicitatea acestora
* Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare

1. **Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun** - **a se vedea cap. V de la pct. 1**

1. **Criterii de întrerupere a tratamentului**

* In cazul progresiei obiective a bolii (evaluată imagistic); tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, daca nu exista o deteriorare simptomatica semnificativa.
* Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun sau în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol. *Medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* Decizia medicului sau a pacientului.

1. **Prescriptori**

Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog.

**4. CANCER MAMAR TRIPLU NEGATIV** (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab în asociere cu nab-paclitaxel este indicat pentru tratamentul ***cancerului mamar triplu negativ (TNBC) nerezecabil, local avansat sau metastazat***, la pacienți adulți, ale căror tumori prezintă o expresie a PD-L1 ≥ 1% și care nu au primit tratament anterior cu chimioterapie pentru boala metastatică.

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

1. **Criterii de includere**
   * vârstă peste 18 ani;
   * ECOG 0-1;
   * Pacienți cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic si imunohistochimic prin absența factorului de creștere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen (ER) și a receptorului de progesteron (PR);
   * Pacienți cu statusul expresiei PD-L1 ≥1%.
2. **Criterii de excludere**
   * Pacienți care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
   * Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienţi
   * Sarcina

**Contraindicații relative\*:**

\* Insuficienta hepatica severa, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau in istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronica de etiologie virala*,* etc

*\* În absența datelor, atezolizumab trebuie utilizat cu precauție la aceste categorii de pacienți după evaluarea raportului beneficiu-risc individual, pentru fiecare pacient.*

1. **Tratament**

**Evaluare pre-terapeutica**

* Evaluare imagistica prin care se arata stadiul avansat de boala
* Bilanț biologic (va fi stabilit de către medicul curant)
* Consulturi de specialitate (cardiologic, etc – vor fi stabilite de către medicul curant)

**Doza si mod de administrare:**

***Doza recomandată de Atezolizumab este de 840 mg sau de 1200mg,*** administrat prin perfuzie intravenoasă, **urmată** de administrarea a ***nab-paclitaxel in doza de 100 mg/m2***. La fiecare **ciclu de 28 zile**, ***Atezolizumab*** trebuie administrat **la fiecare 14 zile pentru doza de 840mg, respectiv la fiecare 21 zile pentru doza de 1200mg**, iar ***nab-paclitaxel*** trebuie administrat **în zilele 1, 8 și 15**.

Dacă o doză de Atezolizumab planificată este omisă, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Planificarea administrării trebuie modificată (decalată) pentru a menține intervalul adecvat între doze.

**NU** se recomandă ***reduceri*** ale ***dozei de Atezolizumab***.

**Durata tratamentului**

Tratamentul se va administra pacienţilor până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistica a bolii, in cazul in care nu exista si progresie clinica (simptomatica).

1. **Monitorizarea tratamentului**

* Evaluare imagistica periodică – medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient.
* Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigaţii biologice necesare şi periodicitatea acestora.
* Alte evaluări funcţionale sau consulturi interdisciplinare în funcţie de necesităţi - medicul curant va aprecia ce investigaţii complementare sunt necesare.

1. **Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun** - **a se vedea cap. V de la pct. 1**

1. **Întreruperea tratamentului**

Tratamentul cu atezolizumab se oprește definitiv în următoarele situații:

* apariția progresiei imagistice a bolii daca nu exista beneficiu clinic sau daca exista si progresie clinica (simptomatica)
* apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat,
* apariția unei reacții adverse severe mediată imun (gradul 4, amenințătoare de viața) sau reapariția unei reacții de gardul 3 (cu excepția anumitor endocrinopatii); *medicul curant va aprecia raportul risc/beneficiu pentru continuarea tratamentului cu atezolizumab in ciuda reapariției unui efect secundar grad 3 / apariția unui efect secundar grad 4, după remisiunea acestor evenimente la cel mult gradul 1 de toxicitate; eventuala continuare a tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potențiale.*
* la decizia medicului/pacientului.

1. **Prescriptori**

Medici specialiști oncologie medicală (inițierea si continuarea tratamentului cu Atezolizumab).

**5.** **CARCINOM HEPATOCELULAR (HCC)** (face obiectul unui contract cost volum)

Atezolizumab, în asociere cu Bevacizumab, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (HCC) nerezecabil sau metastatic, cărora nu le-a fost administrat anterior tratament sistemic.

Acesta indicație se codifică la prescriere prin **codul 102** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

**I. Criterii de includere**:

* vârsta ≥ 18 ani
* diagnostic de HCC nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic sau citologic, sau diagnostic non-invaziv al HCC (CT, RMN), în conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), în cazul pacienților deja diagnosticați cu ciroză
* status de performanță ECOG –0-2
* pacienții cu HCC 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
* pacienții care au contraindicații operatorii din cauza statusului de performanță sau a co-morbidităţilor asociate sau pacienții cu HCC potenţial rezecabil care refuză intervenţia chirurgicală
* dintre pacienții cu ciroză hepatică sunt eligibili cei cu clasă Child-Pugh A
* înainte de inițierea tratamentului pacienții trebuie să efectueze EDS și varicele esofagiene trebuie evaluate și tratate conform standardelor; pentru pacienții care au efectuat EDS în decurs de 6 luni înainte de inițierea tratamentului nu este necesară repetarea procedurii
* pentru pacienții cu HVB, tratamentul anti-HBV (de exemplu, entecavir) trebuie inițiat cu cel puțin 14 zile înainte de inițierea tratamentului oncologic
* funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant)

**II. Criterii de excludere:**

* HCC fibrolamelar, HCC sarcomatoid, sau forme mixte – colangiocarcinom și HCC
* pacienții cu varice esofagiene netratate sau tratate incomplet, cu sângerare activă sau cu risc crescut de sângerare
* 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 neinfectați cu VHC și sunt eligibili pentru tratament
* metastaze cerebrale simptomatice, netratate sau în progresie activă
* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
* alte afecțiuni concomitente, care, în opinia medicului curant, contraindică tratamentul cu Bevacizumab\*

\**După o evaluare atentă a riscului potențial crescut de efecte adverse importante, tratamentul cu atezolizumab in asociere cu bevacizumab poate fi utilizat la acești pacienți, daca medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale*.

1. **Tratament**

**Doza și mod de administrare:**

Doza recomandată de Atezolizumab este de 1.200 mg administrată intravenos la interval de 3 săptămâni. Atezolizumab trebuie administrat înainte de bevacizumab, atunci când se administreaza în aceeași zi. Doza de bevacizumab administrată este de 15 mg/kgc la interval de 3 săptămâni.

**Durata tratamentului**

Tratamentul se continuă până la ***pierderea beneficiului clinic*** sau ***toxicitate inacceptabilă***. La pacienții stabili clinic, cu date imagistice ce ar putea sugera progresia bolii, se recomandă continuarea tratamentului până la confirmarea ulterioară a progresiei bolii. În aceste situații, repetarea examenelor imagistice va fi efectuată cât mai devreme posibil (între 1-3 luni), pentru confirmarea/infirmarea progresiei bolii.

**Modificarea dozei**:

* Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
* În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi.
* Administrarea atezolizumab poate fi reluată în decurs de 12 săptămâni după ultima doză dacă reacția adversă revine la gradul ≤ 1, iar doza zilnică de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent.
* Administrarea atezolizumab trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3, mediată imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediată imun, cu excepţia endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituţie hormonală.

Pacienții pot întrerupe fie tratamentul cu atezolizumab, fie pe cel cu bevacizumab (de ex., din cauza evenimentelor adverse) și pot continua tratamentul cu un singur agent până la pierderea beneficiului clinic sau apariția toxicității inacceptabile asociate cu un singur agent.

**Grupe speciale de pacienți**:

*Insuficienţa renală:*

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficienţă renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece nu există date privind insuficiența renală severă.

*Insuficienţa hepatică*:

Nu se recomandă administrarea atezolizumab la pacienții cu insuficienţă hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

Nu se recomandă administrarea bevacizumab la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date privind insuficiența hepatică severă.

*Sarcina***:**

Nu există date provenite din utilizarea atezolizumab la femeile gravide. Atezolizumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepţia cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu atezolizumab.

*Alăptarea***:**

Nu se cunoaşte dacă atezolizumab se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu Atezolizumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

*Fertilitatea*

Nu sunt disponibile date privind efectele posibile ale atezolizumab asupra fertilităţii.

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

* Examen imagistic – examene imagistice efectuate regulat (CT sau RMN) pentru monitorizarea răspunsului la tratament (pe cat posibil la intervale de 8-12 săptămâni) și/sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului curant
* Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv consult interdisciplinar
* Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

1. **Efecte secundare**

**Managementul efectelor secundare mediate imun**: ***a se vedea cap. V de la pct. 1***

Cele mai frecvente reacții adverse (toate gradele) ale asocierii atezolizumab plus bevacizumab au fost hipertensiunea arterială, oboseală, proteinurie, creșteri ale transaminazelor, prurit/erupții cutanate, diaree, dureri abdominale, apetit diminuat, pirexie, constipatie, creșterea bilirubinei serice, greață, tuse, reacții infuzionale, scădere în greutate, trombocitopenie, epistaxis, astenie, alopecie și eritrodisestezie palmo-plantară.

**Reacții infuzionale**:

În cazul reacțiilor infuzionale de grad 1 sau 2 se poate crește timpul de perfuzie la 60-90min. Pacienţii cu reacţii asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicaţia cu antipiretic şi antihistaminice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienţii cu reacţii infuzionale de grad 3 sau 4.

**Măsuri de precauţie specifice HCC**:

Pacienții tratați cu bevacizumab prezintă un risc crescut de hemoragie și au fost raportate cazuri de hemoragie gastro-intestinală severă, inclusiv evenimente cu potențial letal, la pacienții cu HCC cărora li s-a administrat atezolizumab în asociere cu bevacizumab.

La pacienții cu HCC, screening-ul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene trebuie efectuat conform practicii clinice, înainte de începerea tratamentului cu combinația de atezolizumab și bevacizumab.

Bevacizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții care prezintă sângerări de gradul 3 sau 4 cu tratament combinat.

Diabetul zaharat poate apărea în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab. Medicii trebuie să monitorizeze nivelul glicemiei înainte și periodic în timpul tratamentului cu atezolizumab în asociere cu bevacizumab, așa cum este indicat clinic.

**VI. Criterii de întrerupere ale tratamentului**

* Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având in vedere posibilitatea de apariție a falsei progresii de boala, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se va repeta evaluarea imagistică, după 4-12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumul tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului
* Tratamentul cu Atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.
* Decizia medicului sau a pacientului.

**Anexa nr. 1**

**Stadializarea cancerului pulmonar AJCC – TNM editia 7**

**Categoria T (tumora primară)**

T1 = dimensiunea tumorii egală sau mai mică de 3 cm, fara invazia bronhiei principale

T1a = mai mic de 2 cm în dimensiunea cea mai lungă

T1b = mai mare de 2 cm dar mai mic sau egal cu 3 cm

T2 = dimensiunea tumorii mai mare de 3 cm dar mai mică/egale cu 7 cm si/sau invazia bronhiei principale dar la o distanta de peste 2cm fata de carină si/sau afectarea pleurală viscerală si/sau atelectazie lobară extinsă până la hil, dar fara colapsul întregului plămân

T2a = mai mare de 3 cm dar mai mic de 5 cm

T2b = mai mare de 5 cm dar mai mic de 7 cm

T3 = dimensiunea tumorii mai mare de 7 cm si/sau tumora la o distanta mai mica de 2 cm față de carina dar fără implicarea traheei sau carinei si/sau afectarea peretelui toracic, inclusiv tumora Pancoast, diafragma, nervul frenic, pleura mediastinală sau pericardul parietal si/sau nodul(i) tumoral separat(i) în același lob si/sau atelectazie sau pneumonită post-obstructivă a întregului plămân

T4 = tumoră de orice dimensiune cu:

* implicarea traheei, esofagului, nervului laringian recurent, vertebrei, vaselor mari sau inimii, si/sau
* noduli tumorali separați în același plămân, dar nu în același lob

**Statusul Ganglionilor (N)**

Nx = ganglionii regionali nu pot fi evaluați

N0 = fără metastaze ganglionare regionale

N1 = sunt invadați ganglionii ipsilaterali peribronșici, hilari sau intrapulmonari, inclusiv invazie directă (prin contiguitate)

N2 = sunt invadați ganglionii mediastinali sau subcarinali ipsilaterali

N3 = afectare ganglionară contralaterală (mediastinal sau hilar); afectarea ganglionilor ipsilaterali sau contralaterali subclaviculari sau supraclaviculari

**Gruparea pe stadii de boală** (cu interes pentru eligibilitatea pentru Atezolizumab)

Stadiul IIa: T1, N1, M0

Stadiul IIb: T2, N1, M0 sau T3, N0, M0

Stadiul IIIa: T1 sau T2, N2, M0 sau T3, N1 sau N2, M0

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 189 cod (L01XX46): DCI OLAPARIBUM**

**A. Carcinom ovarian**

**1.** in monoterapie ca tratament de întreținere la paciente adulte cu carcinom ovarianepitelial de grad înalt, recidivat cu neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară recidivată, sensibile la medicamente pe bază de platină, cu răspuns (complet sau parțial) la chimioterapie pe bază de platină.

**2.a.** tratament de întreținere (monoterapie) la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad

înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.

**2.b.** în asociere cu bevacizumab ca tratament de întreținere la pacientele adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt în stadiu avansat (stadiile III și IV FIGO), neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară, care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea primei linii de tratament cu chimioterapie pe bază de platină în combinație cu bevacizumab și tumori cu status pozitiv pentru deficitul de recombinare omologă (DRO), definit fie ca mutație BRCA1/2și/sau instabilitate genomică

**I. Criterii de includere**

* + - vârstă peste 18 ani;
    - ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situaţiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.
    - diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt inclusiv neoplazie de trompă uterină şi neoplazie peritoneală primară
    - stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO
    - mutaţia BRCA (germinală şi/sau somatică) prezentă **in cazul raspunsului (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie. (indicatia 2a)**
    - **confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutație patogenă sau potențial patogenă BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică pentru tratamentul de intretinere in asociere cu bevacizumab (indicatia 2b)**
    - boală sensibilă la sărurile de platină-in caz de recidiva **(indicatia 1)**
    - obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platina (**indicatiile 1 si 2a)** - criterii RECIST sau GCIG (CA125)
    - **obţinerea unui răspuns terapeutic (complet sau parţial) după administrarea regimului chimioterapic pe bază de platina** **în combinație cu bevacizumab (indicatia 2b) - criterii RECIST sau GCIG (CA125)**
    - probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă

**II. Criterii de excludere/întrerupere**

* persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepţia alopeciei **sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib**)
* sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
* tratament anterior cu inhibitori PARP – daca s-a instalat lipsa de răspuns la aceștia
* efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
* metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
* intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
* infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate
* hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi
* sarcină sau alăptare

**III. Durata tratamentului**

Pentru indicația 1- până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă

Pentru indicațiile **2a si 2b** până la progresia radiologică a bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 2 ani dacă nu există dovada radiologică a bolii. Pacientele cu dovezi ale bolii la 2 ani, care în opinia medicului curant pot beneficia de continuarea tratamentului, pot fi tratate mai mult de 2 ani.

**IV. Forma de administrare**

Comprimate filmate de 100 si 150 mg. Doza recomandată de olaparib

1. **în monoterapie**
2. **sau în asociere cu bevacizumab**

este 300 mg (doua comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) si ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

**Atunci cand Olaparibum este utilizat in asociere cu bevacizumab, doza de bevacizumab este 15 mg/kg la intervale de 3 săptămâni (pentru durata globală de tratament de maxim 15 luni, inclusiv perioadele în combinație cu chimioterapie sau ca tratament de întreținere).**

**V. Monitorizare:**

* imagistic prin examen CT/RMN
* hemoleucograma – lunar

**VI. Situaţii particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

* + utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A
  + insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei< 30 ml/min)
  + status de performanţă ECOG 2-4
  + persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

**VII. Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**B. Neoplasm mamar** (face obiectul unui contract cost-volum)

**1.** Olaparibum în monoterapie este indicat la pacienți adulți cu *neoplasm mamar în stadiul local avansat* sau *metastatic, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2 și status triplu negativ (HR-/HER2-) la pacienții tratați anterior cu antraciclină și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.*

**2.**Olaparibum în monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin în context adjuvant la pacienții adulți cu neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, cu mutații germinale ale genei BRCA1/2, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant.

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

1. **Criterii de includere**
   1. Vârstă peste 18 ani;
   2. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depăşeşte riscul.
   3. Criterii particulare:
2. **neoplasm mamar în stadiul local avansat sau metastatic**
   * + Neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.
     + Stadiu local avansat sau metastatic.
     + Status triplu negativ (HR-/HER2-).
3. **neoplasm mamar în stadiu incipient**

* Neoplasm mamar, în stadiu incipient, cu risc crescut, HER2 negativ, tratați anterior cu chimioterapie în context neoadjuvant sau adjuvant
* Mutație germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
* Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiţii de siguranţă.

***Nota***: pot beneficia de olaparib pacienții cu indicația terapeutica prevăzută la pct.b) care au primit anterior olaparib, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

1. **Criterii de excludere/întrerupere**
   * Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
   * Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.
   * Efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
   * Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
   * Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.
   * Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate.
   * Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.
   * Sarcină sau alăptare.

**III. Durata tratamentului**

Tratamentul în monoterapie al **neoplasmului mamar în stadiu metastatic**

* Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă.

Tratament adjuvant monoterapie sau în asociere cu tratament endocrin, în **neoplasmul mamar, în stadiu incipient**,:

* Se recomandă ca pacienții să fie tratați pe o perioadă de până la 1 an sau până la recidiva bolii sau toxicitate inacceptabilă, oricare dintre aceste evenimente survine primul.
* **Doze și mod de administrare**

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 600 mg. La nevoie doza se scade la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) si ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

* **Monitorizare:**
  + imagistic prin examen CT/RMN.
  + hemoleucograma – lunar.
* **Situaţii particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:
  + Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderaţi ai izoenzimei CYP3A.
  + Insuficienţă renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
  + Status de performanţă ECOG 2-4.
  + Persistenţa toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).
* **Prescriptori:** Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.

**C. Cancer de prostată**

**1.a.** Olaparibum este indicat în monoterapie la pacienți adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic și mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă progresie după tratamentul anterior care a inclus un agent hormonal nou.

**1.b.** Olaparibum este indicat în asociere cu abirateronă și prednison sau prednisolon pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare în stadiu metastatic la care chimioterapia nu este încă indicată clinic.

**Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 134 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)**

1. **Criterii de includere**

**Pentru indicatia prevazuta la pct 1.a**

* vârstă peste 18 ani;
* ECOG 0-2; ECOG peste 2 în situații particulare în care beneficiul depășește riscul
* cancer de prostată rezistent la castrare care prezintă progresie după tratamentul anterior, care a inclus un agent hormonal nou
* stadiu metastatic.
* mutație BRCA1/2 germinală si/sau somatica prezentă
* probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, in opinia medicului curant.

**Pentru indicatia prevăzută la pct. 1.b**

* vârstă peste 18 ani;
* ECOG 0-1
* cancer de prostată rezistent la castrare care nu are indicație clinică pentru chimioterapie; este permisă utilizarea anterioară a chimioterapiei; sau a unui agent hormonal nou (altul decât abiraterona) în alte situații clinice (de exemplu nmCRPC sau mHSPC) cu condiția ca acesta să fi fost cu minim 12 luni înaintea inițierii terapiei cu olaparib plus abirateronă/prednison.
* stadiu metastatic
* probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță, in opinia medicului curant

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

**II. Criterii de excludere/întrerupere**

* Persistenţa toxicităţilor de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepţia alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influenta calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
* Efectuarea radioterapiei (cu excepţia celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni\*
* Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
* Intervenţie chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni\*.
* Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecţiuni cardiace necontrolate.\*
* Hipersensibilitate cunoscută la substanţa activă sau la oricare din excipienţi.

\* Medicamentul poate fi inițiat in condiții de siguranță după aceste intervale

**III. Durata tratamentului**

Se recomandă ca tratamentul să continue până la progresia bolii de bază sau toxicitate inacceptabilă. Tratamentul cu Olaparibum se continua conform indicatiei, atata timp cat exista beneficii clinice si nu apar toxicitati care sa duca la discontinuare.

**IV. Forma de administrare:**

Comprimate filmate de 100 și 150 mg. Doza recomandată de olaparib este 300 mg (două comprimate de 150 mg) de două ori pe zi, echivalentul unei ***doze zilnice totale de 600 mg***.

La nevoie doza poate fi redusă la 250 mg (un comprimat de 150 mg și un comprimat de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 500 mg) si ulterior la 200 mg (două comprimate de 100 mg) de două ori pe zi (echivalent cu o doză zilnică totală de 400 mg).

Pentru **indicația 1.b**, doza recomandată de abirateronă este de 1000 mg (4 comprimate de 250 mg sau 2 comprimate de 500 mg sau 1 comprimat de 1000 mg dela momentul includerii acestei concentrații în rambursare) administrată ca doză unică, o dată pe zi, pe stomacul gol. Se asociază cu prednison/prednisolon pe cale orală în doză de 10 mg zilnic (5 mg x2/zi).

Administrarea de analog LH-RH trebuie continuată pe toată durata tratamentului, cu excepția cazurilor în care s-a practicat anterior orhiectomia bilaterală.

**V.** **Monitorizare**:

* imagistic prin examen CT/RMN, la intervale stabilite de către medicul curant.
* hemoleucograma si alte analize considerate a fi oportune de către medicul curant– lunar.

*Nota*: pentru indicația 1.b trebuie avute în vedere și indicațiile de monitorizare pentru abirateronă/prednison (conform Protocolului terapeutic L02BX03 pentru DCI Abirateronum)

**VI.** **Situații particulare** (analizate individual) în care beneficiul clinic al administrării medicamentului depășește riscul:

* Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici şi moderați ai izoenzimei CYP3A.
* Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
* Status de performanță mai mare decât ECOG 2.
* Persistența toxicităţii hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor şi neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

**VII.** **Prescriptori**: Iniţierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnaţi.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 271 cod (B02BX06): DCI EMICIZUMAB**

**Date despre hemofilia A congenitală:**

Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorului de coagulare VIII și care se caracterizează prin sângerări spontane sau traumatice.

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic.

Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A iar proporția formelor severe (nivelul FVIII<1%) este de 50-70%.

**Complicații ale hemofiliei:**

Expunerea la concentratele de factor VIII poate fi asociată cu dezvoltarea de aloanticorpi neutralizanți anti factor-VIII (inhibitori), care reduc efectul hemostatic al concentratelor de FVIII, astfel încât tratamentul devine ineficient. Frecventa inhibitorilor este de aproximativ 15-30% la pacienţii cu hemofilie A.

Apariția anticorpilor anti factor-VIII este una dintre cele mai serioase complicații ale terapiei de substituție la pacienții cu hemofilie congenitală.

Inhibitorii apar cel mai frecvent la pacienţii cu forme severe de boală comparativ cu cei care au forme ușoare sau moderate de hemofilie A. Controlul sângerărilor este o mare provocare la pacientii cu hemofilia A și inhibitori în comparație cu cei fără inhibitori. Inhibitorii de factor VIII au un risc crescut de complicații musculoscheletale, durere, limitari din punct de vedere fizic care pot impacta major calitatea vieții.

**DCI EMICIZUMAB** este un anticorp monoclonal umanizat modificat de tip imunoglobulină G4 (IgG4), cu structură de anticorp bispecific, indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A, care prezintă inhibitori de factor VIII Emicizumab se leagă simultan de factorul IX activat și de factorul X, reconstituind astfel funcția factorului VIII activat deficitar, care este necesar pentru o hemostază eficientă.

Emicizumab nu prezintă nicio conexiune structurală sau omologie secvenţială cu factorul VIII şi, prin urmare, nu induce sau stimulează dezvoltarea de inhibitori ai factorului VIII.

**I. Indicaţia terapeutică** (face obiectul unui contract cost-volum)

1. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau pentru reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficienţă congenitală de factor VIII), care prezintă inhibitori de factor VIII.

2. Emicizumab este indicat ca tratament profilactic de rutină pentru prevenirea sângerărilor sau reducerea frecvenței episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A severa (deficienta

congenitala de factor VIII, FVIII<1%) care nu prezinta inhibitor de factor VIII.

3. Emicizumab este indicat ca tratamentul profilactic de rutina pentru episoadele de sangerare la pacientii cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), care nu prezinta inhibitori de factor

VIII, avand forme moderate ale bolii (FVIII≥1% si ≤5%), cu fenotipul sangerarii sever.

**II. Criterii de includere**

1. **Hemofilia A cu inhibitori de FVIII**: pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:

* care prezintă inhibitori de FVIII, nou diagnosticați sau
* care prezintă inhibitori de FVIII, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie”) sau profilactic cu agenți de bypass (CCPa și rFVIIa).

1. **Hemofilia A fără inhibitori de FVIII**: pacienți din toate grupele de vârstă (copii, adolescenți și adulți), cu hemofilie A congenitală:
   * care nu prezintă inhibitori de FVIII, avand forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% şi ≤ 5%) cu fenotipul sângerării sever, nou diagnosticați sau
   * care nu prezintă inhibitori de FVIII, avand forme severe (FVIII < 1%) sau forme moderate ale bolii (FVIII ≥ 1% şi ≤ 5%) cu fenotipul sângerării sever, cărora li s-a administrat anterior tratament episodic („la nevoie”) sau profilactic cu concentrate de factor VIII.

**III. Criterii de excludere**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi: L-arginină, Lhistidină, L-acid aspartic, poloxamer 188, apă pentru preparate injectabile.

**IV. Tratament**

**Recomandări pentru inițierea tratamentului cu emicizumab:**

Tratamentul (inclusiv profilaxia de rutină) cu substanţe hemostatice de bypassing (de exemplu CCPa şi rFVIIa) trebuie întrerupt în ziua precedentă iniţierii terapiei cu emicizumab.

Profilaxia cu factor VIII poate fi continuată în primele 7 zile ale tratamentului cu emicizumab.

**Emicizumab este destinat exclusiv utilizării subcutanate şi trebuie administrat cu respectarea tehnicilor adecvate de asepsie.**

**Doze:**

***Doză de încărcare***:

3 mg/kg o dată pe săptămână în primele 4 săptămâni.

Schema terapeutică a dozei de încărcare este aceeași, indiferent de schema terapeutică a dozei de întreținere.

***Doza de întreținere***:

1,5 mg/kg **o dată pe săptămână**, sau

3 mg/kg la **fiecare două săptămâni**, sau

6 mg/kg la **fiecare patru săptămâni**.

Schema terapeutică a dozei de întreținere trebuie aleasă pe baza preferințelor medicului și a pacientului/aparținătorului acestuia pentru a îmbunătăţi aderenţa la tratament.

**Calcularea dozelor:**

***Doza*** (exprimată în mg) şi ***volumul*** (exprimat în ml) necesare pentru fiecare pacient trebuie calculate după cum urmează:

* ***Doza de încărcare*** (3 mg/kg) o dată pe săptămână pentru primele 4 săptămâni:
* Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (3 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată
* Urmată de o ***doză de întreţinere*** fie de 1,5 mg/kg o dată pe săptămână, fie de 3 mg/kg la fiecare două săptămâni sau de 6 mg/kg la fiecare patru săptămâni, începând cu săptămâna 5:
* Greutatea corporală a pacientului (kg) x doza (1,5 mg/kg, 3 mg/kg sau 6 mg/kg) = cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată
* ***Volumul total*** de emicizumab care trebuie administrat subcutanat trebuie calculat după cum urmează:
* Cantitatea totală (mg) de emicizumab care trebuie administrată ÷ concentraţia flaconului (mg/ml) = volumul total de emicizumab (ml) care trebuie administrat.

Nu trebuie combinate în aceeași seringă diferite concentraţii de emicizumab (30 mg/ml şi 150 mg/ml) atunci când se constituie volumul total care trebuie administrat.

Nu trebuie administrat un volum mai mare de 2 ml per injecţie.

**Durata tratamentului:**

Emicizumab este destinat tratamentului profilactic pe termen lung.

**Ajustări ale dozei pe durata tratamentului:**

Nu există recomandări privind ajustările dozei de emicizumab.

**Omiterea sau întârzierea administrării dozelor:**

Dacă pacientul omite să administreze una dintre injecţiile subcutanate de emicizumab programate, acesta trebuie instruit să administreze doza omisă cât mai curând posibil, până la o zi înainte de ziua programată pentru administrarea dozei următoare. Pacientul va administra doza următoare conform programului obişnuit de administrare. Pacientul nu trebuie să administreze două doze în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

**V. Monitorizarea (clinică și de laborator) tratamentului cu emicizumab**

Pe baza studiilor preclinice, s-a precizat posibilitatea apariţiei fenomenului de hipercoagulare în cazul administrării de rFVIIa sau FVIII în asociere cu emicizumab. Emicizumab creşte potenţialul de coagulare, prin urmare doza de FVIIa sau FVIII necesară pentru a atinge hemostaza poate fi mai mică în cazul în care se administrează tratament profilactic cu emicizumab.

Experienţa în cazul administrării concomitente de medicamente antifibrinolitice şi CCPa sau rFVIIa la pacienţii cărora li se administrează tratament profilactic cu emicizumab este limitată.

Cu toate acestea, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariţiei de evenimente trombotice în cazul în care medicamentele antifibrinolitice sunt utilizate în asociere cu CCPa sau rFVIIa la pacienţii trataţi cu emicizumab.

Testele de laborator care sunt sau nu sunt influenţate de prezenţa emicizumab, sunt menţionate în tabelul de mai jos. Din cauza timpului de înjumătăţire plasmatică prelungit, aceste efecte asupra testelor de coagulare pot persista timp de până la 6 luni după administrarea ultimei doze.

**Rezultate ale testelor de coagulare influenţate şi neinfluenţate de emicizumab**

|  |  |
| --- | --- |
| **Rezultate influenţate de emicizumab** | **Rezultate neinfluenţate de emicizumab** |
| * Timp de tromboplastină parţial activat (aPTT) * Teste Bethesda (pe bază de coagulare) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII * Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza aPTT * Test pe baza aPTT de determinare a rezistenţei la proteina C activată (APC-R) * Timp de coagulare activat (ACT) | * Teste Bethesda (susbstrat cromogenic de origine bovină) de determinare a titrurilor de inhibitor pentru FVIII * Timpul de trombină (TT) * Teste de determinare într-o etapă a unui singur factor, pe baza PT * Testele cromogenice cu reactivi bovini pentru FVIII * Determinări imunologice (de exemplu, ELISA, metode turbidimetrice) * Teste genetice pentru factori de coagulare (de exemplu, Factorul V Leiden, Protrombină 20210) |

**VI. Recomandări pentru gestionarea sângerărilor acute (spontane)**

**1. Pacienți cu hemofilie A și inhibitori de factor VIII**

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor de sângerare, mai pot apărea evenimente de sângerare spontană la pacienții cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce pentru această categorie de pacienți va însemna probabil, necesitatea utilizării concomitente a terapiilor hemostatice alternative.

a. Abordarea generală a sângerărilor spontane: emicizumab este foarte probabil să transforme fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever. Dată fiind ameliorarea hemostazei la pacienții tratați cu emicizumab în profilaxie, abordarea curentă de a trata la primele semne și simptome de sângerare, trebuie să se schimbe pentru unele cazuri. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt*. Cu toate acestea, este necesară o evaluare suplimentară a acuzelor articulare și musculare înaintea tratamentului cu un agent hemostatic suplimentar.

b. Precauții privind doza și durata terapiei cu agenți de bypass:

* **Episoadele de sângerare acută se pot trata cu Factor VII de coagulare activat recombinant (rFVIIa)** cu o doză de 90-120 μg/kg, ca doză inițială. Marea majoritate a sângerărilor ar putea fi tratate cu 1-3 doze, administrate la intervale de 2 ore.
* **Administrarea de CCPa pentru sângerările spontane la pacienții aflați în tratament cu emicizumab trebuie evitată, iar rFVIIa trebuie să fie prima opțiune pentru tratament.**
* Dacă se administrează CCPa, doza nu va trebui să fie mai mare de 50 U/kg ca doză inițială și nu va depăși 100 U/kg/zi. Durata terapiei cu CCPa trebuie minimizată, existând riscul de apariție a trombozei și a microangiopatiei trombotice la administrarea pe perioade mai mari de 24 ore, în special cu doze de peste 100 U/kg/zi.
* **Dozele repetate de agenți de bypass, oricare dintre ei ar fi utilizat, dincolo de recomandările de mai sus, se fac sub supravegherea medicului cu expertiza in domeniu**, luând în considerare evaluarea severității sângerărilor înainte de a se repeta dozele.
* **Pentru sângerările semnificative care nu răspund la agenții de bypass, se va lua în considerare utilizarea de factor VIII de origine porcină sau factor VIII uman dacă asigură eficiența hemostatică (în cazul pacienților cu titru mic de inhibitori) .**Utilizarea acestor agenți permite de asemenea monitorizarea terapeutică cu ajutorul testelor cromogenice cu substrat de origine bovină.

**2. Pacienți cu hemofilie A severa f**ă**r**ă **inhibitori de factor VIII**

În ciuda eficacității ridicate în prevenirea evenimentelor hemoragice, mai pot apărea episoade de sângerare acută la pacienții tratați cu profilaxie cu emicizumab, ceea ce, în cazul pacienților cu hemofilie A fără inhibitori, va însemna probabil necesitatea utilizării concomitente a terapiei de substituție cu factor FVIII. Nu au fost observate evenimente adverse grave legate de utilizarea concomitentă a concentratelor de FVIII la pacienții aflați în profilaxie cu emicizumab. Mai exact, nu au fost observate evenimente trombotice sau de microangiopatie trombotică. Mai jos sunt câteva recomandări specifice care trebuie luate în considerare în acest grup de pacienți.

a. Abordare generală a sângerării spontane: Emicizumab transforma fenotipul sângerării într-unul mai puțin sever, cu o reducere semnificativă a episoadelor hemoragice care necesită tratament. *Sângerările semnificative și severe sau cele amenințătoare de viață, în continuare trebuie tratate prompt*.

b. Toate concentratele de FVIII (cu timp de înjumătățire standard sau timp de înjumătățire prelungit) pot fi utilizate pentru evenimentele de sângerare acută. Dozarea trebuie să urmeze aceleași recomandări ca atunci când pacientul se afla în terapie de substituție cu factor FVIII (cu utilizarea de teste cromogenice de evaluare a FVIII).

**VII. Recomandări privind managementul intervențiilor chirurgicale cu emicizumab**

Siguranţa şi eficacitatea emicizumab nu au fost evaluate în mod formal în cazul intervenţiilor chirurgicale. În studiile clinice, pacienţii au avut intervenţii chirurgicale fără întreruperea tratamentului profilactic cu emicizumab.

Deși emicizumab ameliorează hemostaza, el nu o normalizează. Acest aspect important este de reținut când se planifică un control hemostatic în cadrul unei intervenții chirurgicale. În cadrul studiilor clinice, unii pacienți au prezentat un control al hemostazei adecvat doar cu emicizumab pentru intervenții chirurgicale minore, în timp ce alții nu. Această situație este similară cu ceea ce s-a observat în timp la pacienții cu hemofilie formă moderată.

* Intervențiile chirurgicale trebuie să fie efectuate în centre cu experiență și cu acces la testele necesare de laborator**.**
* Intervențiile chirurgicale la cerere ar trebui efectuate după ce pacienții au finalizat faza de inițiere a tratamentului cu emicizumab și sunt în faza de menținere cu o doză fixă, stabilită.
* Emicizumab în monoterapie – această abordare nu ar trebui să se presupună ca fiind adecvată pentru cazul intervențiilor chirurgicale majore unde standardele actuale de tratament sunt de a menține nivelurile de factor în limitele recomandate de ghidurile internaționale pentru pacienții cu hemofilie supuși intervențiilor chirurgicale**.**
* Monitorizarea îndeaproape a controlului sângerărilor, ca și accesul la teste specifice de laborator pentru monitorizarea terapiei (ex. teste cromogenice de evaluare a FVIII, la pacienții cu hemofilie fără inhibitori sau cu titru mic de inhibitori tratați aditional cu concentrat de FVIII sunt de o importanță maximă atunci când se decid planurile terapeutice pentru pacienții tratați cu emicizumab ce au nevoie de proceduri chirurgicale.
* **Pentru proceduri și intervenții chirurgicale majore unde sângerarea poate conduce la complicații serioase, pacienților cu inhibitori trebuie să li se administreze factor rFVIIa , pre și post operator, conform ghidurilor internaționale, pentru a menține hemostaza în parametri~~i~~ de eficiență vizată~~.~~**
* Medicii sunt avertizați să ia în considerare faptul că complicațiile hemoragice cauzate de intervențiile chirurgicale la pacienții cu hemofilie depășesc încă cu mult complicațiile trombotice în frecvență și morbiditate / mortalitate.

**VIII. Întreruperea tratamentului**

Pacienţii care urmează tratament profilactic cu emicizumab trebuie monitorizaţi pentru apariţia evenimentelor de tromboembolism atunci când li se administrează concomitent CCPa.

Medicul trebuie să sisteze imediat administrarea CCPa şi să întrerupă terapia cu emicizumab în cazul în care apar simptome clinice şi/sau rezultate ale analizelor de laborator sugestive pentru microangiopatie trombotica (MAT) și să abordeze terapeutic cazul, după cum este indicat clinic.

**IX. Reluare tratament**

După rezoluţia MAT, medicii şi pacienţii/aparţinătorii trebuie să analizeze, în funcţie de caz, riscurile şi beneficiile reluării tratamentului profilactic cu emicizumab.

**X. Prescriptori**

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unitățile sanitare prin care se deruleaza subprogramul P6.27 Boli Rare - medicamente incluse conditionat (unitati sanitare prin care se deruleaza si PNS hemofilie si talasemie).”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 276 cod (L02BB05): DCI APALUTAMIDUM**

1. **Indicația terapeutică**
   1. Tratamentul cancerului de prostată **non-metastatic** **rezistent la castrare** (nmCRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un **risc crescut** de a dezvolta boală metastatică
   2. Tratamentul cancerului de prostată metastazat sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)
2. **Criterii de includere**

**Indicația 1:**

* adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
* absența metastazelor sistemice (osoase, ganglionare, viscerale) confirmată imagistic – cu excepția metastazelor ganglionare pelvine < 2cm, situate inferior de bifurcația iliacă;
* pacienți cu adenocarcinom al prostatei **rezistent la castrare (CRPC)** și cu **risc crescut de a dezvolta boala metastatica**, conform definițiilor de mai jos:
  + **cancerul de prostată rezistent la castrare**, **non-metastatic** este caracterizat conform Ghidului Asociației Europene de Urologie (EAU, ediția 2020) printr-un ***nivel al testosteronului <50 ng/dl (sau < 1,7 nmoli/litru)*** asociat cu ***progresia biochimică****, adică* ***3 creșteri consecutive ale PSA*** *la o distanță de cel puțin o săptămână, rezultând* ***două creșteri de minim 50% față de valoarea nadir (cea mai mică)*** *și un* ***PSA> 2 ng / ml***\****.***
  + **riscul crescut pentru apariția determinărilor secundare la distanță** a fost apreciat in trialul clinic de înregistrare pentru aceasta indicație (SPARTAN) prin ***timpul de dublare a antigenului specific prostatei (PSA-DT) ≤ 10 luni***; se consideră ca pacienții care îndeplinesc acest criteriu au risc mare pentru boală metastatică iminentă și deces specific cancerului de prostată.

*\* Criteriul „****o valoare PSA >2ng/ml****”, din definiția de mai sus a bolii rezistente la castrare, elimina cazurile de dublare a unor valori subunitare ale PSA.*

**Indicația 2:**

* adenocarcinom al prostatei, confirmat histopatologic;
* cel puțin o metastază osoasă pe scintigrafia osoasă
* pacienți cu adenocarcinom al prostatei metastatic **sensibil la terapie hormonală** (care nu au urmat tratament hormonal pentru boala metastatică)

1. **Criterii de excludere**

* hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* pacienți care întrețin relații sexuale cu partenere aflate la vârsta fertilă fără să folosească prezervativul împreună cu o altă formă de contracepție foarte eficientă pe parcursul tratamentului și timp de 3 luni după administrarea ultimei doze de apalutamida.
* tratament anterior cu antiandrogeni de generație nouă (ex. enzalutamida);
* tratament anterior cu inhibitori de CYP17 (ex. abirateronă, orteronel, galerterone, ketoconazol, aminoglutetimidă);
* afectare locoregională simptomatică pentru care se impune intervenția urologica (ex. obstrucția căilor urinare moderată sau severă sau apariția hidronefrozei, datorită tumorii primare)\*;
* hipertensiune arterială necontrolată\*.
* antecedente de convulsii sau prezența unei afecțiuni care predispune la apariția acestora (incluzând, fără a se limita la, leziuni cerebrale preexistente, accident vascular cerebral recent - în ultimul an, tumori cerebrale primare sau metastaze cerebrale)\*;

**Doar pentru indicația 1:**

* chimioterapie administrată anterior pentru cancerul de prostată.

**Doar pentru indicația 2:**

* ADT anterioară, asociată sau nu cu un antiandrogen, administrată timp de > 6 luni pentru cancer de prostată în stadiul metastatic, sau > 3 ani pentru cancer de prostată localizat;
* metastaze ganglionare și/sau viscerale în absența metastazelor osoase.

*\* medicul curant va aprecia daca prezenta acestor criterii poate fi ignorată, in cazurile in care beneficiile tratamentului depășesc riscurile potențiale asociate cu aceste comorbidități (pacientul va fi informat detaliat asupra acestor riscuri si va fi sau nu de acord cu administrarea tratamentului cu apalutamida).*

1. **Tratament**

**Posologie**

Forma farmaceutica – comprimat filmat de 60 mg; forma de ambalare – cutie cu 120cp; comprimat filmat de 240 mg- cutie cu 30 cp.

Doza recomandată este de **240 mg** (patru comprimate de 60 mg sau un comprimat de 240 mg) sub forma **unei doze unice pe zi**, administrată pe cale orală.

* Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.
* La pacienții fără castrare chirurgicală, se va continua administrarea de ADT cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRHa), pe tot parcursul tratamentului cu apalutamida.
* Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie să fie luată cât mai repede posibil în cursul aceleiași zile, apoi pacientul trebuie să revină la schema normală de administrare începând din ziua următoare.
* Nu trebuie luate comprimate suplimentare pentru a compensa doza omisă
* Dacă un pacient prezintă o reacție adversă cu grad de toxicitate ≥3 sau o eacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă şi nu oprită permanent, până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤1, apoi tratamentul trebuie reluat cu aceeași doză sau cu o doză mai mică (180 mg sau 120 mg, dacă este justificat)

**IV. Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați.

**V. Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Terapia de deprivare androgenică poate prelungi intervalul QT. La pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc de prelungire a intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT, înainte de începerea tratamentului cu Apalutamida, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc incluzând potențialul de apariție a torsadei vârfurilor.

**Categorii speciale de pacienți**

* ***Vârstnici:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.
* ***Copii și adolescenți:*** Apalutamida nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți
* ***Insuficiență renală:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece apalutamida nu a fost studiată la această populație de pacienți. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții trebuie monitorizați din perspectiva reacțiilor adverse, iar doza va fi scăzută conform recomandărilor din RCP.
* ***Insuficiență hepatică:*** Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (Clasa A și, respectiv, Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Apalutamida nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă, deoarece nu există date referitoare la acest grup de pacienți.

**Atenționări speciale – riscul pentru apariția convulsiilor**

* Dacă pacienții dezvoltă **convulsii** în timpul tratamentului cu apalutamida, tratamentul trebuie oprit permanent. Riscul de convulsii poate fi crescut la pacienții tratați concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

În două studii randomizate (SPARTAN și TITAN), convulsiile au apărut la 0,6% dintre pacienții cărora li s-a administrat apalutamidă și la 0,2% dintre pacienții tratați cu placebo. *Aceste studii au exclus pacienții cu antecedente de convulsii sau având factori predispozanți pentru convulsii*. Nu există experiență clinică legată de re-administrarea de apalutamidă la pacienții care au prezentat convulsii.

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

**Monitorizarea tratamentului:**

**Recomandări pentru investigații efectuate înainte de inițierea tratamentului\*:**

* hemoleucogramă cu formulă leucocitară;
* analize de biochimie – la recomandarea medicului curant;
* PSA;
* evaluare cardiologică (inclusiv EKG şi ecocardiografie);
* evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen şi pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);
* evaluare neurologica (pentru excluderea unor posibili *factori predispozanți pentru convulsii)*

**Recomandări pentru investigații efectuate periodic pe parcursul tratamentului\*:**

* hemoleucograma si analize biochimice la recomandarea medicului curant;
* testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
* PSA;
* evaluare imagistică periodica (ex. CT torace, abdomen şi pelvis; IRM).

\* *medicul curant va stabili investigațiile necesare pentru fiecare pacient in parte*.

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

**Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Apalutamida:**

* progresia bolii, respectiv apariția metastazelor evaluate prin metode imagistice (indicația 1) sau progresia bolii metastatice deja existente (indicația 2).
* PSA (variația acestuia) nu a fost utilizat ca instrument de stabilire a momentului progresiei in studiile clinice de înregistrare (SPARTAN, pentru indicația 1, nmCRPC; TITAN, pentru indicația 2, mHSPC). Medicul curant va aprecia, la fiecare caz in parte, dacă variația în creștere a PSA (în absența progresiei dovedită imagistic), va fi suficientă pentru întreruperea tratamentului cu apalutamida.
* decizia medicului sau a pacientului.
* toxicitate semnificativa - efecte secundare nerecuperate, temporar/definitiv, la latitudinea medicului curant.

1. **Prescriptori:**

Inițierea se face de către medicii din specialitatea oncologie medicală.

Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

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

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

1. **INDICAȚII TERAPEUTICE**

Lumacaftor/Ivacaftor este indicat pentru tratamentul pacienților cu fibroză chistică (FC), cu vârsta de 1 an si peste cu genotip homozigot pentru mutația F508del la nivelul genei CFTR.

1. **CRITERII DE INCLUDERE**

* Pacienții diagnosticați cu fibroză chistică având genotip homozigot pentru mutația F508 prin test genetic
* Testul sudorii la începerea tratamentului (nu este obligatoriu)
* Vârsta de 1 an și peste
* Consimțământ informat: tratamentul va fi început numai după ce pacienții sau părinții, respectiv tutorii legali ai acestora au semnat consimțământul informat privind administrarea medicamentului, acceptarea criteriilor de includere, de excludere și de oprire a tratamentului, precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.

1. **CRITERII DE EXCLUDERE**

* Vârsta sub 1 an
* Pacienții cu fibroză chistică și genotip heterozigot F508
* Refuzul semnării consimțământului informat privind administrarea medicamentului, a criteriilor de includere, excludere respectiv de oprire a tratamentului precum și acceptul de a se prezenta periodic la evaluările recomandate.
* Pacienții cu intoleranță la galactoză, cu deficit total de lactază sau cei cu sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză (pentru componenta de ivacaftor)

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

**V. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE**

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| *Vârstă* | *Greutatea* | *Concentrație* | *Doza ( administrare la interval de 12 ore)* | |
| ***Dimineața*** | ***Seara*** |
| **Între 1 și < 2 ani** | Între 7 kg și < 9 kg | Lumacaftor 75mg/  ivacaftor 94 mg | 1 plic | 1 plic |
| Între 9 kg și < 14 kg | Lumacaftor100 mg/ ivacaftor 125 mg | 1 plic | 1 plic |
| ≥ 14 kg | Lumacaftor150mg / ivacaftor 188 mg | 1 plic | 1 plic |
| **2-5 ani** | < 14 kg | Lumacaftor 100 mg / ivacaftor 125 mg | 1 plic | 1 plic |
| ≥ 14 kg | Lumacaftor150mg / ivacaftor 188 mg | 1 plic | 1 plic |
| **Între 6 și 11 ani** |  | Lumacaftor 100 mg/  ivacaftor 125 mg | 2 comprimate | 2 comprimate |
| **12 ani și peste** |  | Lumacaftor 200 mg/  ivacaftor 125 mg | 2 comprimate | 2 comprimate |

**Administrare**:

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

***Plicurile***trebuie amestecate într o lingură ( aproximativ 5 ml) de alimente semisolide sau lichide ( de exemplu iaurt, piure de fructe, lapte, suc, lapte matern,formulă de hrană) și consumate în interval de 1 oră de la amestecare . Alimentele sau lichidele trebuie să fie la sau sub temperatura camerei.

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

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

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

**Atenționări și precauții speciale**:

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

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Afectare hepatică | Ajustare doză | **Doza zilnică totală** |
| Afectare ușoară (Child-Pugh Class A) | **Nu necesită ajustarea dozei!** | ***Pentru pacienții între 1 și <2 ani***  ***Între 7 kg și < 9 kg***lumacaftor 150mg/ivacaftor 188 mg  ***Între 9kg și< 14 kg*** lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg  **≥*14 kg*** lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg  ***Pentru pacientii intre 2-5 ani si < 14 kg***  Lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg  ***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥ 14 kg***  lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg  ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani***  400 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor  ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste***  800 mg lumacaftor + 500 mg ivacaftor |
| Afectare moderată (Child-Pugh Class B) | ***Pentru pacienții între 1 și <2 ani***  ***Între 7 kg și < 9 kg***lumacaftor 150mg/ivacaftor 188 mg  ***Între 9kg și< 14 kg*** lumacaftor 200mg/ivacaftor 250 mg  **≥*14 kg***  lumacaftor 300mg/ivacaftor 376 mg  ***Pentru pacientii intre 2-5 ani si < 14 kg***  1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg dimineata si un plic seara in zile alternative ( 1 plic la 2 zile)  ***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥ 14 kg***  1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineata si un plic seara in zile alternative ( o dată la 2 zile)  ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani***  2 comprimate de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu)  ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste***  2 comprimate de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) | ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani***  300 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor  ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste***  600 mg lumacaftor + 375 mg ivacaftor |
| Afectară hepatică severă  (Child-Pugh clasa C) | ***Pentru pacientii intre 2-5 ani si < 14 k***  1 plic de Lumacaftor 100mg/Ivacaftor 125 mg dimineata sau mai puțin frecvent  Seara nici o doză  ***Pentru pacientii intre 2-5 ani ≥ 14 kg***  1 plic lumacaftor 150 mg/ivacaftor 188 mg dimineata  Seara nici o doză  ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani***  1 comprimat de 100 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 100 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă  ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste***  1 comprimat de 200 mg/125 mg dimineața + 1 comprimat de 200 mg/125 mg seara (12 ore mai târziu) sau o doză zilnică redusă | ***Pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani***  200 mg lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă  ***Pentru pacienții cu vârsta de 12 ani și peste***  *400 mg* lumacaftor + 250 mg ivacaftor sau o doză zilnică redusă |

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

**Reacții adverse respiratorii**

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

**Efect asupra tensiunii arteriale**

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

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

**Depresie**

Depresia (care include ideație suicidară și tentativă de suicid) a fost raportată la pacienții tratați cu lumacaftor/ivacaftor, apărând de obicei în decurs de trei luni de la inițierea tratamentului și la pacienți cu antecedente de tulburări psihice. În unele cazuri, a fost raportată o ameliorare a simptomelor după reducerea dozei sau întreruperea tratamentului. Pacienții (și persoanele care au grijă de pacienți) trebuie avertizați cu privire la necesitatea de a monitoriza apariția dispoziției depresive, gândurilor suicidare sau schimbărilor neobișnuite de comportament și de a solicita imediat sfatul medicului în cazul apariției acestor simptome.

**Tabel 2. Interacțiuni medicamentoase**

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

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

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

Cât privește sarcina și alăptarea nu există date suficiente.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**VII. PRESCRIPTORI:**

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

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

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

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

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

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

**Anexa 1**

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

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

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

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

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

**Anexa 2**

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

Anul inițierii tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor:…….

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

\*la 12 luni

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

SE RECOMANDĂ:  
Continuarea tratamentului cu Lumacaftor/Ivacaftor

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

Întreruperea tratamentului cu Lumicaftor/Ivacaftor

Motivele care au dus la întreruperea tratamentului :

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

**Anexa 3**

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

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

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

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse.

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

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

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

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

Orkambi poate afecta modul de acțiune al altor medicamente!

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Semnătură:

Data:”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 307 cod (B03XA06): DCI LUSPATERCEPT**

**I. Indicatia terapeutica**

Anemiei asociată cu beta-talasemie dependentă și non-dependentă de transfuzii

**II. Criterii de includere in tratament**

Pacienți adulți cu anemie asociată β-talasemiei dependentă și non-dependentă de transfuzii

**III. Criterii de exludere**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
* Sarcina
* Pacienți care necesită tratament pentru controlul creșterii maselor hematopoietice
* extramedulare (mase EMH)

**IV. Tratament**80

**Doze:**

**Doza inițială** recomandată este de 1,0 mg/kg administrată subcutanat o dată la 3 săptămâni.

La pacienții β-talasemiei dependentă de transfuzii la care nu s-a obținut un răspuns, definit ca o reducere a încărcăturii transfuziilor de eritrocite de cel puțin o treime după ≥ 2 doze consecutive (6 săptămâni) la doza inițială de 1,0 mg/kg, doza trebuie crescută la 1,25 mg/kg. Dacă un pacient pierde răspunsul (dacă încărcătura transfuziei de RBC este crescută din nou după un răspuns inițial), doza trebuie crescută cu un nivel al dozei.

La pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii la care nu s-a obținut sau nu s-a menținut un răspuns, definit ca o creștere a valorii inițiale a Hb înainte de administrarea dozei de ≥ 1 g/dl, după ≥ 2 doze utilizate consecutiv (6 săptămâni) la aceeași valoare a dozei (în absența transfuziilor, adică la cel puțin 3 săptămâni după ultima transfuzie), doza trebuie crescută cu un nivel

Creșterea la următorul nivel al dozei în funcție de doza actuală este prezentată mai jos.

|  |  |
| --- | --- |
| **Doza actuală** | **Doza crescută** |
| 0,6 mg/kg\* | 0,8 mg/kg |
| 0,8 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 1,25 mg/kg |

\* Se aplică numai pentru talasemia nedependentă de transfuzii

Doza nu trebuie crescută peste doza maximă de 1,25 mg/kg o dată la 3 săptămâni.

**Reducerea dozei și amanarea administrării dozei**

În cazul creșterii Hb cu > 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni de la tratamentul cu luspatercept în absența transfuziei, doza de Luspatercept trebuie redusă cu un nivel al dozei.

Dacă Hb este ≥ 11,5 g/dl în absența transfuziei timp de cel puțin 3 săptămâni, doza trebuie amânată până când Hb este ≤ 11,0 g/dl. Dacă există, de asemenea, o creștere rapidă a Hb (> 2 g/dl în decurs de 3 săptămâni în absența transfuziei), trebuie luată în considerare o reducere a dozei cu un nivel mai jos după întârzierea administrării dozei.

Doza nu trebuie redusă sub 0,8 mg/kg pentru β-talasemie dependentă de transfuzii și sub 0,6 mg/kg pentru β -talasemie non-dependentă de transfuzii.

Reducerile dozei în timpul tratamentului cu luspatercept:

|  |  |
| --- | --- |
| **Doza curentă** | **Doza redusă** |
| 1,25 mg/kg | 1 mg/kg |
| 1 mg/kg | 0,8 mg/kg |
| 0,8 mg/kg | 0,6 mg/kg\* |

\* Se aplică numai pentru talasemia nedependentă de transfuzii

Instrucțiunile privind reducerea dozelor, amânarea sau oprirea administrării ca urmare a reacțiilor adverse legate de tratamentul cu luspatercept*:*

|  |  |
| --- | --- |
| **Reacții adverse legate de tratament** | **Instrucțiuni privind doza** |
| Reacții adverse de Gradul 2, inclusiv hipertensiune arterială de Gradul 2 | • Se întrerupe tratamentul  • Se reia tratamentul cu doza anterioară atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial |
| Hipertensiune arterială de Gradul ≥ 3 | • Se întrerupe tratamentul  • Se reia tratamentul cu o doză redusă după ce tensiunea arterială este controlată, conform ghidului de reducere a dozei |
| Alte reacții adverse de Gradul ≥ 3 persistente | • Se întrerupe tratamentul  • Se reia tratamentul cu doza anterioară sau cu doză redusă atunci când reacția adversă s-a ameliorat sau s-a revenit la statusul inițial, conform ghidului de reducere a dozei |
| Mase hematopoietice extramedulare care cauzează complicații grave | • Se oprește administrarea tratamentului |

**Doze omise**

În cazul unei administrări programate omise sau întârziate a tratamentului, pacientului trebuie să i se administreze luspatercept cât mai curând posibil și administrarea dozelor trebuie continuată conform prescripției, cu cel puțin 3 săptămâni între doze.

**Pacienți care prezintă pierderea răspunsului**

Dacă pacienții prezintă o pierdere a răspunsului la Luspatercept, trebuie să se evalueze factorii cauzatori (de exemplu, un eveniment hemoragic). Dacă sunt excluse cauzele tipice pentru pierderea răspunsului hematologic, trebuie luată în considerare creșterea dozei conform descrierii de mai sus.

**Mod de administrare:**

După reconstituire, soluția de Luspatercept trebuie injectată subcutanat în partea superioară a brațului, coapsei sau abdomenului. Volumul total de dozare al soluției reconstituite necesar pentru pacient trebuie calculat și extras lent într-o seringă din flaconul (flacoanele) unidoză.

Volumul maxim recomandat de medicament per loc de injectare este de 1,2 ml. Dacă este necesar un volum mai mare de 1,2 ml, volumul total trebuie divizat în injecții distincte de volum similar și administrat în locuri separate.

Dacă sunt necesare mai multe injecții, trebuie utilizată o nouă seringă și un nou ac pentru fiecare injecție subcutanată. Trebuie să nu fie administrată mai mult de o doză dintr-un flacon.

**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**Evenimente tromboembolice**

La pacienții cu β-talasemie, s-au raportat evenimente tromboembolice (ETE) la 3,6% dintre pacienții cu dependență de transfuzii și la 0,7% dintre pacienții non-dependenți de transfuzii tratați cu luspatercept în cele 2 studii clinice pivot.

Tuturor pacienților cu ETE li se efectuase splenectomie și avuseseră cel puțin un factor de risc pentru apariția ETE. Beneficiul potențial al tratamentului cu luspatercept trebuie pus în balanță cu riscul potențial de ETE la pacienții cu β-talasemie cu splenectomie și alți factori de risc pentru apariția ETE.

Trebuie luată în considerare tromboprofilaxia conform liniilor directoare clinice curente la pacienții cu β-talasemie cu risc crescut.

**Mase hematopoietice extramedulare**

La pacienții cu β-talasemie dependentă de transfuzii, s-au observat mase hematopoietice extramedulare (mase EMH) la 3,2% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Simptome de compresie medulară cauzate de masele EMH au apărut la 1,9% dintre pacienții tratați cu luspatercept.

La pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii, s-au observat mase EMH la 6,3% dintre pacienții tratați cu luspatercept.

Pacienții cu mase EMH trebuie monitorizați, la inițierea și în timpul tratamentului, pentru simptome și semne sau complicații cauzate de masele EMH.

**Hipertensiune arterială**

În studiile pivot, pacienții tratați cu luspatercept au prezentat o creștere medie a tensiunii arteriale sistolice și diastolice de 5 mmHg față de momentul inițial. S-a observat o incidență crescută a hipertensiunii arteriale în primele 12 luni de tratament la pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii tratați cu luspatercept. Tratamentul trebuie început numai dacă tensiunea arterială este controlată adecvat.

**Fractură traumatică**

La pacienții cu β -talasemie non-dependentă de transfuzii, fracturile traumatice au fost observate la 8,3% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Pacienții trebuie informați cu privire la riscul de fractură traumatică.

**Reacții adverse**

β*-talasemie dependentă de transfuzii*

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost cefaleea, durerea osoasă și artralgia.

Durerea osoasă, astenia, oboseala, amețeala și cefaleea au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Oprirea tratamentului din cauza unei reacții adverse a apărut la 2,6% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea tratamentului în grupul de tratament cu luspatercept au fost artralgia, durerea de spate, durerea osoasă și cefaleea.

β*-talasemie non-dependentă de transfuzii*

Reacțiile adverse la medicament raportate cel mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Luspatercept au fost durerea osoasă, cefaleea, artralgia, durerea de spate, prehipertensiunea arterială și hipertensiunea arterială.

Durerea osoasă, durerea de spate, infecțiile căilor respiratorii superioare, artralgia, cefaleea și prehipertensiunea arterială au apărut mai frecvent în primele 3 luni de tratament.

Majoritatea reacțiilor adverse la medicament nu au fost grave și nu au necesitat oprirea administrării tratamentului. Oprirea administrării tratamentului din cauza unei reacții adverse a avut loc la 3,1% dintre pacienții tratați cu luspatercept. Reacțiile adverse care au dus la oprirea administrării tratamentului au fost compresia medulară, hematopoieza extramedulară și artralgia.

**VI. Monitorizarea tratamentului**

Înainte de fiecare administrare de Luspatercept, trebuie evaluată tensiunea arterială si valoarea hemoglobinei (Hb) pacienților. În cazul unei transfuzii de eritrocite care are loc înainte de administrarea dozei, nivelul Hb anterior transfuziei trebuie luat în considerare în scopul stabilirii dozei.

**VII. Criterii de oprire a tratamentului**

Administrarea Luspatercept trebuie oprita dacă pacienții nu prezintă o reducere a încărcăturii transfuziilor pentru pacienții cu β-talasemie dependentă de transfuzii sau o creștere față de valoarea inițială a Hb în absența transfuziilor pentru pacienții cu β-talasemie non-dependentă de transfuzii după 9 săptămâni de tratament (3 doze) la nivelul maxim al dozei, dacă se constată că nu există explicații alternative pentru absența răspunsului (de exemplu, sângerare, intervenție chirurgicală, alte boli concomitente) sau dacă apare toxicitate inacceptabilă în orice moment.

**VIII. Prescriptori**

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie din

unitatile sanitare prin care se deruleaza PNS hemofilie si talasemie.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 309 cod (L01XE44): DCI LORLATINIBUM**

**I. Indicații** (fac obiectul unor contracte cost-volum)

1. În monoterapie pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), netratați anterior cu un inhibitor al ALK.
2. În monoterapie pentru tratamentul pacienților cu neoplasm bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK) a caror boală a progresat după alectinib sau ceritinib ca primă terapie cu inhibitor tirozin-kinazic (TKI) al ALK.
3. În monoterapie pentru tratamentul pacienților adulţi cu cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici (NSCLC) avansat, pozitiv pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK), a căror boală a progresat după crizotinib și cel puțin un alt ALK TKI.

**II. Criterii de includere:**

* Pacienţi diagnosticați cu neoplasm bronho-pulomonar altul decât cel cu celule mici, pozitivi pentru kinaza limfomului anaplazic (ALK). Evaluarea pentru depistarea NSCLC pozitiv pentru ALK trebuie efectuată de laboratoare cu competență demonstrată în tehnologia specifică utilizată.
* Pacienţi diagnosticați în stadii avansate: boala avansată loco-regional (inoperabilă), recidiva loco-regională (inoperabilă), boala metastazată, netratați anterior **SAU** tratați cu o prima linie – alectinib sau ceritinib **SAU** tratați cu minim 2 linii anterioare de tratament – crizotinib si cel putin un alt inhibitor tirozin kinazic
* Vârsta > 18 ani
* ECOG 0-2

**III. Criterii de excludere:**

* Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienţi
* Administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, enzalutamidă, mitotan, fenitoină, sunătoare, etc) poate reduce concentrațiile plasmatice de lorlatinib.
* Sarcina, alăptare

**IV. Tratament şi mod de administrare**

**Doze**

Doza recomandată este de 100 mg lorlatinib, administrată pe cale orală, o dată pe zi.

Pacienții trebuie încurajați să își administreze doza de lorlatinib la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, cu sau fără alimente. Comprimatele trebuie înghițite întregi (comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau divizate înaintea înghițirii). Niciun comprimat nu trebuie ingerat dacă este sfărâmat, crăpat sau dacă nu este intact.

**Durata tratamentului**

Tratamentul cu lorlatinib trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

**Doze întârziate sau omise**

Dacă se omite o doză de Lorviqua, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își aduce aminte, cu excepția cazului în care acest lucru se întâmplă cu mai puțin de 4 ore înainte de următoarea doză, caz în care pacientul nu trebuie să ia doza omisă. Pacienții nu trebuie să ia 2 doze odată pentru a compensa doza omisă.

**Modificări ale dozei**

Poate fi necesară întreruperea administrării sau reducerea dozei, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale. Nivelurile de reducere a dozei de lorlatinib sunt rezumate mai jos:

* Prima reducere a dozei: 75 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi
* A doua reducere a dozei: 50 mg cu administrare pe cale orală, o dată pe zi

Administrarea lorlatinib trebuie oprită definitiv în cazul în care pacientul nu poate tolera doza de 50 mg administrată pe cale orală, o dată pe zi.

**V. Monitorizarea tratamentului**

În afară de monitorizarea de rutină necesară în cursul unui tratament specific pentru o afecțiune oncologică în stadiu avansat (***hematologie, biochimie de rutina, evaluare imagistica***, etc), sunt câteva investigații, care trebuie efectuate specific pentru monitorizarea tratamentului cu lorlatinib, ca urmare a riscului de apariție a unor efecte secundare specifice:

* Profilul lipidic
* Amilaza / lipaza
* Glicemia
* EKG
* Ecografia cordului cu evaluarea FEVS
* Monitorizarea constantă a tensiunii arteriale

Recomandarea este ca acestea sa fie efectuate la intervale cât mai scurte, apreciate ca fiind ***optime de către medicul curant*** (de exemplu: monitorizarea TA – la fiecare vizită medicală dar și acasă, analizele de sânge – lunar, EKG – la 1-3 luni, ecografia cordului la 3-6 luni, etc).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament este necesară evaluarea imagistică performantă (de obicei prin ex CT), efectuată la intervale de 2-4 luni.

**VI. Criterii de întrerupere a tratamentului**

* Progresia bolii fără beneficiu clinic evident
* Deteriorare simptomatică
* Toxicitate inacceptabilă
* Dorința pacientului

**VII. Prescriptori**: medici în specialitatea Oncologie Medicală.”

1. **La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 321 cod (M09AX10): DCI RISDIPLAMUM**

**Definiția afecțiunii**

Atrofia musculară spinală (AMS) este o boală neuromusculară progresivă datorată unor mutaţii la nivelul genei SMN1 din cromozomul 5q, genă ce codifică proteina SMN (survival motor neuron). O a doua genă, SMN2, situată în apropierea SNM1, este responsabilă pentru o mică parte din producţia de proteină SMN. AMS prezintă un spectru de manifestări clinice ale bolii, severitatea mai mare a afecţiunii fiind corelată cu numărul mai mic de copii ale genei SMN2 şi cu vârsta mai mică în momentul debutului simptomelor.

**I. Indicație terapeutică**

Risdiplam este indicat pentru tratamentul atrofiei musculare spinale 5q (atrofie musculară spinală /AMS) la pacienţi cu un diagnostic clinic , confirmat genetic , de AMS tip 1, tip 2 sau tip 3, sau doar genetic (presimptomatici) cu una până la patru copii ale genei SMN2.

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

Decizia de tratament trebuie să se bazeze pe o evaluare individualizată, realizată de un specialist cu experienţă în managementul pacienţilor cu AMS, cu privire la beneficiile tratamentului pentru pacienţi, în raport cu riscurile potenţiale ale tratamentului cu risdiplam.

Evaluarea clinică iniţială se va realiza în condiţii de stare stabilă a pacientului, fără afecţiuni intercurente, pentru a reflecta corect situaţia funcţiei motorii şi respiratorii.

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

**Pacienţi cu AMS Tip 1, Tip 2 si Tip 3**

**a. Obiectivele tratamentului**

Creşterea duratei de supravieţuire şi a calităţii vieţii pacientului diagnosticat cu AMS, prin îmbunătățirea/menţinerea funcţiei motorii, dobandirea achizitiilor motorii şi ameliorarea funcţiei respiratorii, (evitarea ventilaţiei asistate permanente sau prelungirea timpului până la apariţia necesităţii unei ventilaţii asistate permanente).

**b. Criterii de iniţiere a tratamentului**

Se consideră eligibili pentru iniţierea tratamentului cu risdiplam pacienţii simptomatici cu AMS tip 1,2 sau 3 sau presimptomatici care îndeplinesc cumulativ următoarele criterii:

* confirmarea genetica a bolii prin prezența unei mutaţii (deleţii) homozigote sau heterozigote compusă a genei 5q SMN1.
* existenţa unui număr între 1 și 4 copii ale genei SMN2
* existenta acordului informat al pacientului/ reprezentantilor lui legali

SAU UNUL DINTRE

* pacienți simptomatici/presimptomatici care au fost deja inițiați pe tratamentul cu risdiplam in alte centre si doresc sa il continue (de exemplu în cadrul unor programe de acces precoce la tratament sau programe de tratament de ultima instanta ) .
* pacienți care au beneficiat de alte tratamente pentru AMS, pe care medicul curant a decis sa le întrerupă din motive medicale, documentate (de ex.: răspuns terapeutic nesatisfacator, reactii adverse, condiții anatomice dificile). Pacienții care îndeplinesc criteriile de initiere a tratamentului cu risdiplam cu întreruperea celui cu nusinersen, din motive medicale, vor introduce tratamentul cu risdiplam la ~ 4 luni de la ultima injectare cu nusinersen.

**II.B. Criterii de excludere**

**Pacienţi cu AMS Tip 1, Tip 2, Tip 3**

Nu se recomandă iniţierea tratamentului cu risdiplam în oricare din următoarele situaţii:

* pacienţi cu mai mult de 4 copii ale genei SMN2.
* pacienţi care în momentul inițierii necesită ventilaţie asistată (invazivă sau noninvazivă) permanentă (>16 h/zi de ventilație continuă în ultimele >21 zile sau traheostomie, care nu sunt urmare a unui episod acut reversibil) și nu au fost initiati în cadrul unor programe de acces precoce sau programe de tratament de ultima instanță.
* hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienti.
* pacienti care au primit terapie genică sau care primesc tratament cu nusinersen care nu a fost intrerupt din motive medicale.

**III. Tratament**

Risdiplam este un modificator al matisării ARN premesager ce codifică proteina SMN2 (survival of motor neuron 2), conceput pentru a trata AMS cauzată de mutaţiile genei SMN1 la nivelul cromozomului 5q, care duc la deficitul de proteină SMN.

Deficitul de proteină SMN funcţională este direct corelat cu fiziopatologia AMS, care implică pierderea progresivă a neuronilor motori şi slăbiciune musculară. Risdiplam rectifică procesul de asamblare a ARN pentru SMN.

**Doze şi algoritm de administrare**

Doza de risdiplam recomandată pentru administrarea zilnică este stabilită în funcţie de vârstă şi greutatea corporală.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeaşi oră, în fiecare zi.

Schema de administrare în funcţie de vârstă şi greutatea corporală

**Vârsta şi greutatea corporală Doza zilnică recomandată**

|  |  |
| --- | --- |
| Vârsta\* şi greutatea corporală | Doza zilnică recomandată |
| Nou nascuti si sugari <2luni\*\* | 0,15 mg/kg |
| Vârsta de 2 luni până la < 2 ani | 0,20 mg/kg |
| Vârsta ≥ 2 ani (< 20 kg) | 0,25 mg/kg |
| Vârsta ≥ 2 ani (≥ 20 kg) | 5 mg |

\*varsta corectata pentru nou nascutii prematuri

\*\*Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nou nascutii cu varsta mai mica de 16 zile

**Mod de administrare**

Administrare orală.

Înainte de eliberarea din circuitul medical, **risdiplam trebuie reconstituit** de către un farmacist. Este recomandat ca medicul curant sau farmacistul să discute cu pacientul sau cu persoana care îl îngrijeşte despre modul în care se pregăteşte doza zilnică prescrisă, înainte de administrarea primei doze.

Risdiplam se administrează pe cale orală, o dată pe zi, după masă, la aproximativ aceeaşi oră zilnic, cu ajutorul seringii reutilizabile furnizate pentru administrare orală. La sugarii care sunt alăptați, risdiplam trebuie administrat după alăptare.

Risdiplam **nu trebuie amestecat cu lapte sau formule de lapte.**

Risdiplam trebuie administrat **imediat după ce a fost extras în seringa pentru administrare orală**.

**Dacă nu este administrat în interval de 5 minute, trebuie eliminat din seringă pentru administrare orală şi pregătită o nouă doză.**

**Dacă soluţia de risdiplam se varsă sau ajunge în contact cu pielea, zona respectivă trebuie spălată cu apă şi săpun.**

Pacientul trebuie să bea apă după administrarea risdiplam, pentru a se asigura faptul că medicamentul a fost înghiţit în întregime. Dacă pacientul nu poate înghiţi şi are montată o sondă nazogastrică sau o gastrostomă *in situ*, risdiplam poate fi administrat prin tubul respectiv. **După administrarea risdiplam, tubul trebuie clătit cu apă.**

**Ajustarea dozei administrate**

**Omiterea sau întârzierea administrării dozelor**

În cazul în care se omite o doză planificată, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil, dacă au trecut mai puţin de 6 ore de la momentul programat pentru doza respectivă. În caz contrar, nu se va mai utiliza doza omisă şi se va administra următoarea doză, la ora programată obişnuită din ziua următoare.

**Dacă o doză nu este înghiţită în întregime sau apar vărsături după administrarea unei doze de risdiplam, nu trebuie administrată o altă doză pentru a compensa doza incompletă**. Doza următoare trebuie administrată la ora programatăobişnuită.

**Vârstnici**

Pe baza datelor limitate provenite de la subiecţi cu vârsta de 65 de ani şi peste, nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici.

**Insuficienţă renală**

Risdiplam nu a fost studiat la această categorie de pacienţi. Nu se anticipează necesitatea ajustării dozei la pacienții cu insuficienţă renală.

**Insuficiență hepatică**

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară sau moderată. Pacienţii cu insuficienţă hepatică severă nu au fost investigaţi şi pot prezenta un nivel crescut de expunere la risdiplam.

**Sugari**

Utilizarea risdiplam la copii cu vârsta sub 2 luni a fost sustinuta de datele de farmacocinetica si siguranta provenite de la copii cu varsta de 16 zile si peste .

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru nounascutii cu varsta mai mica de 16 zile

**Notă:** Pacienţii trataţi cu risdiplam vor primi concomitent îngrijiri conform Declaraţiei de Consens pentru tratamentul standardizat acordate pacienţilor cu Atrofie Musculară Spinală (vaccinuri, profilaxia infecţiilor cu virus sinciţial respirator, aport nutriţional adecvat, suport respirator la nevoie, kinetoterapie etc).

**IV. Contraindicatii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienti (lista excipienților se regaseste în rezumatul caracteristicilor produsului).

**V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

**Potențială toxicitate embrio-fetală**

În studiile efectuate la animale a fost observată apariţia toxicităţii embrio-fetale. Pacienţii cu potenţial reproductiv trebuie informaţi cu privire la riscuri şi trebuie să utilizeze metode contraceptive cu grad înalt de eficacitate pe durata tratamentului şi timp de încă minimum 1 lună după administrarea ultimei doze, în cazul pacienţilor de sex feminin, şi 4 luni după administrarea ultimei doze, în cazul pacienţilor de sex masculin. Înainte de iniţierea terapiei cu risdiplam trebuie exclusă prezenţa sarcinii la pacientele cu potenţial fertil.

**Efecte potenţiale asupra fertilităţii masculine**

Având în vedere observațiile din studiile pe animale, pacienţii de sex masculin nu trebuie să doneze spermă pe durata tratamentului şi timp de încă 4 luni după administrarea ultimei doze de risdiplam. Înainte de a se iniţia tratamentul, trebuie purtată o discuţie despre strategiile de prezervare a fertilităţii cu pacienţii de sex masculin având potențial fertil. Efectele risdiplam asupra fertilităţii masculine nu au fost investigate la om.

**Toxicitate retiniană**

Efectele risdiplam asupra structurii retinei, observate în studiile de siguranță nonclinice nu au fost observate în studiile clinice la pacienții cu AMS. Cu toate acestea, studiile pe termen lung sunt încă limitate. Prin urmare, relevanța clinică a acestor rezultate nonclinice pe termen lung nu a fost stabilită.

**Utilizarea cu terapie genică pentru AMS**

Eficacitatea tratamentului cu risdiplam, atunci când este utilizat la pacienții cărora li s-a administrat anterior terapie genică *SMN1*, nu a fost încă stabilit.

Pe baza analizei primare a studiului JEWELFISH, profilul de siguranță al Evrysdi în tratamentul pacienților cu AMS, tratați anterior, cu alte terapii modificatoare de boala cărora li s-a administrat Evrsydi timp de până la 59 de luni (inclusiv cei tratați anterior cu nusinersen [n=76] sau cu onasemnogen abeparvovec [n=14]) este în concordanță cu profilul de siguranță la pacienții tratati doar cu Evrysdi.

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

**VI.I. Monitorizarea pacientului**

**A. Pacienţi cu AMS Tip 1**

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluarile motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

* numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2
* numărul de puncte - Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOP-INTEND).

Pacientul va fi monitorizat pe baza Fişei Iniţiale şi Fişei de follow-up.

**1. Date generale:**

* data apariţiei simptomelor,
* data diagnosticului,
* status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății,
* date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO),
* respirație paradoxală DA/NU,
* scolioză: DA/NU,
* retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

* modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
* kinetoterapie: DA/NU
* fizioterapie respiratorie: DA/NU
* utilizare “cough-assist.”: DA/NU
* ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă .

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului şi la fiecare 6 luni:

* hemoleucogramă completă,
* teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
* teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina,
* teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie,
* VSH, proteina C reactivă.

**B. Pacienţi cu AMS tip 2 sau 3**

Monitorizarea evoluției se face la fiecare 6 luni, de la începerea administrării, în centrele acreditate care au inițiat tratamentul cu risdiplam.

Se vor efectua evaluari motorii cu ajutorul scalelor de evaluare standard:

* numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
* distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
* numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**1. Date generale:**

* data apariţiei simptomelor.
* data diagnosticului.
* status-ul vaccinărilor conform schemei Ministerului Sănătății.
* date antropometrice (greutate, înălţime, IMC), curbele de creștere (WHO) – pacienții pediatrici.
* scolioză: DA/NU.
* retracții musculare: DA (și localizare) /NU.

**2. Date despre îngrijirile de suport:**

* modul de alimentaţie: oral/sondă nasogastrică/gastrostomie
* kinetoterapie: DA/NU
* fizioterapie respiratorie: DA/NU
* utilizare cough-assist: DA/NU
* ventilaţie asistată: DA/NU, cu caracter non-invaziv/invaziv, diurnă / nocturnă.

**3. Teste de laborator:**

Se recomandă efectuarea lor la iniţierea tratamentului şi la fiecare 6 luni:

* hemoleucogramă completă
* teste de coagulare: INR, TTPa, fibrinogen
* teste ale funcţiei hepatice: ALT, AST, bilirubina
* teste ale funcţiei renale: creatinina, uree, proteinurie
* VSH, proteina C reactivă.

**VI.II. Criterii de evaluare a eficacităţii tratamentului**

**A. Pacienţi care nu au achizitionat pozitia sezand fara sprijin:**

**a. Evaluarea funcţiei musculare**

* în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 12 luni și apoi la 24 luni de la începerea terapiei**.**

**Pacienții pediatrici (< 18 ani):**

* se vor folosi criteriile de evaluare conform standardelor pentru dezvoltarea copilului ale Organizaţiei
* Mondiale a Sănătăţii (OMS) (ex. susţine capul da/nu, stă în poziție sezând da/nu; se deplasează da/nu).
* numărul de puncte - Scala Hammersmith Infant Neurological Examination (HINE) - Secţiunea 2
* numărul de puncte - Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease (CHOPINTEND).

**Pacienții adulți:**

* numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
* numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii**

* numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator

**c. Alte criterii:**

* numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă.
* necesitatea internărilor pentru infectii respiratorii - NU/DA (de câte ori).
* necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori).

**B. Pacienţi care au achizitionat pozitia sezand fara sprijin sau pacienții ambulanți**

**a. Evaluarea funcţiei musculare:**

* în vederea stabilirii eficacității tratamentului : se va face la 24 luni de la începerea terapiei**.**
* mers DA/NU, independent/dispozitive mecanice.
* numărul de ore petrecute în scaunul rulant.
* numărul de puncte aferente Scalei Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE)
* distanța exprimată în metri obținută la testul de mers - 6 Minutes Walking Test (6MWT).
* numărul de puncte obţinut la testul pentru funcţionalitatea membrului superior- Upper Limb Module (RULM), versiunea revizuită.

**b. Evaluarea funcţiei respiratorii:**

* numărul de ore/zi în care este necesar suportul ventilator.
* spirometria (≥ 5 ani)/ PCF: FVC şi FEV1.

**c. Alte criterii:**

* numărul episoadelor de infecţii ale căilor respiratorii inferioare faţă de vizita precedentă.
* necesitatea internărilor pentru infectii respiratorii - NU/DA (de câte ori).
* necesitatea internărilor pentru alte motive - NU/DA (de câte ori

**VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului**

**VII.A. Generale:**

Pacientul prezintă efecte adverse severe asociate cu administrarea risdiplam.

Lipsa complianței la tratament prin nerespectarea regimului de administrare, intarzierea cu mai mult de 30 zile la programarile de evaluare din centrele acreditate de management al patologiei AMS, cu excepția unor situații care pot fi documentate.

Pacientul sau reprezentantul său legal (în cazul minorilor) nu mai dorește administrarea tratamentului și își retrage consimțământul.

**VII.B. Specifice**

**Pacienţi cu AMS Tip 1**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată dupa 24 luni de tratament se constată că apare o scădere semnificativă a funcţiei motorii (măsurată cu Scala HINE secţiunea 2) sau respiratorie (măsurată prin schimbări în suportul ventilator).

* Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei motorii sau pierderea unui punct la fiecare dintre criteriile motorii din Scala HINE - secţiunea 2 (controlul capului, răsucire, şedere, mers târât, susţinere în picioare, mers), cu excepţia categoriei mişcare de pedalare, la care se consideră semnificativă pierderea a două puncte.
* Se consideră semnificativă o scădere a funcţiei respiratorii dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (>16 h/zi, > 21 de zile consecutive, ventilaţie continua sau traheostomie, în absenţa unui episod acut reversibil).

**Pacienţi cu AMS Tip 2 sau Tip 3**

Se va lua în considerare întreruperea tratamentului dacă la evaluarea clinică obiectivă efectuată dupa 24 luni de tratament:

1. Se constata o scadere de >3 puncte pe scala Hammersmith Functional Motor Scale Expanded for SMA (HFMSE).

* La pacienţii care au capacitatea de a merge se va lua în considerare suplimentar dacă apare o scadere a distanţei parcurse la testul mersului în 6 minute (6 MWT) de >30 metri.
* La pacienţii care nu au capacitatea de a merge, se va lua în considerare suplimentar, dacă apare o scadere cu >2 puncte pe scala adresată membrelor superioare (RULM).

Testările cu cele două scale adiţionale se vor face concomitent cu HFMSE.

1. În cazul deteriorării importante a funcţiei respiratorii, dacă este necesară instituirea ventilaţiei asistate (invazivă sau noninvazivă) permanente (> 16 h/zi ventilaţie, > 21 de zile consecutive continuă în absenţa unui episod acut reversibil sau traheostomia), fără existenţa unei cauze acute.

**Notă**: Evaluarea pe baza scalelor menţionate se va face de către medici/kinetoterapeuți cu experienţă în utilizarea lor.

**VIII. Prescriptori**

Tratamentul va fi inițiat de către medicii din specialitatea neurologie pediatrică şi neurologie care profesează în cadrul centrelor acreditate în derularea programului național pentru tratarea bolilor rare - componenta P6.24- amiotrofia spinala.

Inițierea tratamentului – în cazul pacienților minori - se va realiza în Centrele acreditate pentru acest program, pentru ca pacienții / părinții (în cazul sugarilor și al copiilor) să poată fi instruiți și supravegheați / susținuți în cursul primelor administrări de risdiplam.

* + 1. Dosarul pacientului este realizat și păstrat de fiecare medic curant în cadrul instituției, recomandarea pentru iniţierea tratamentului cu risdiplam se face după evaluarea pacientului, confirmarea diagnosticului și evaluarea eligibilitatii.
    2. Eliberarea medicamentului se face pentru pacientii minori prin intermediul farmaciilor cu circuit închis, la inițierea tratamentului și a celor cu circuit deschis, pentru continuarea tratamentului, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatile neurologie pediatrica sau pediatrie .
    3. Eliberarea medicamentului se face pentru pacientii adulti atat la initierea cat si la continuarea tratamentului prin intermediul farmaciilor cu circuit deschis, pe bază de prescripţie medicală electronică eliberată lunar de către medicii din specialitatea neurologie.
    4. Medicul curant are obligaţia să discute cu pacientul sau cu părintele sau tutorele legal al pacientului pediatric evoluția bolii, prognosticul şi riscurile de complicaţii şi necesitatea administrării corecte a tratamentului. Medicul curant care întocmeşte dosarul poartă întreaga răspundere pentru corectitudinea informaţiilor medicale incluse şi documentele sursă ale pacientului, punându-le la dispoziţia Comisiilor de control ale Caselor de Asigurări de Sănătate. Medicul curant va asigura permanent caracterul confidenţial al informaţiei despre pacient.
    5. Medicul curant va solicita pacientului sau părintelui sau tutorelui legal să semneze o declaraţie de consimţământ privind tratamentul aplicat şi prelucrarea datelor sale medicale în scopuri ştiinţifice şi medicale. Declaraţia de consimţământ privind tratamentul aplicat va fi reînnoită doar dacă se modifică schema terapeutică sau medicul curant. În restul situaţiilor declaraţia de consimţământ se întocmeşte o singură dată.

**Centre acreditate în derularea programului național de boli rare- componenta P6.24 amiotrofia spinală:**

**Centre pentru pacienții AMS pediatrici:**

* Spitalul Clinic de Psihiatrie ”Profesor Doctor Alexandru Obregia” - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
* Spitalul Clinic de Copii ”Dr. Victor Gomoiu” București - Secţia Clinică de Neurologie Pediatrică
* Centrul Național Clinic de Recuperare Neuropsihomotorie Copii “Dr. Nicolae Robănescu” București
* Spitalul Clinic Judetean de Urgență pentru Copii Cluj-Napoca - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
* Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii “Louis Turcanu” Timișoara - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică
* Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu - Compartiment Neurologie Pediatrică
* Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța - Compartiment Neurologie Pediatrică
* Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii ”Sfânta Maria” Iași - Secția Clinică de Neurologie Pediatrică

**Centre pentru pacienții AMS adulți:**

* Institutul Clinic Fundeni - Secția Clinică de Neurologie II
* Spitalul Clinic de Urgență ”Prof. Dr. Agrippa Ionescu” Balotesti - Secția Clinică Neurologie
* Spitalul Clinic Municipal Cluj-Napoca - Secția Clinică Neurologie
* Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu Mureș - Secția Clinică de Neurologie I
* Spitalul Clinic Județean de Urgență “Pius Brînzeu” Timișoara - Secția Clinică Neurologie II
* Spitalul Clinic Căi Ferate - Secția Clinică Neurologie
* Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța - Secția Clinică Neurologie
* Spitalul Clinic de Urgență ”Prof. Dr. Nicolae Obl” Iași - Secția Clinică Neurologie I

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

**”Protocol terapeutic corespunzător poziţiei nr. 343 cod (L01FD04): DCI TRASTUZUMABUM DERUXTECANUM**

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

a) Trastuzumab deruxtecan 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) Trastuzumab deruxtecan 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 moleculara 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

Aceaste 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 indicatia prevazută la pct. I litera a)**

* vârstă peste 18 ani;
* status de performanta ECOG 0-2;
* **cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv** (scor 3+ la IHC sau rezultat pozitiv la testarea de tip hibridizare in situ (ISH)), care au primit anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

**Pentru indicatia prevăzută la pct.I litera b)**

* vârstă peste 18 ani;
* status de performanta 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 distanta sau recidiva pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante)

**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 asimptomatica - tratamentul poate fi inițiat la aprecierea medicului curant)
* Metastaze cerebrale netratate anterior sau simptomatice (instabile din punct de vedere clinic – la aprecierea medicului curant)

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

*Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare*

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (trastuzumab deruxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, este recomandat sa fie înregistrate (atât in documentele specifice farmaciei cat si in foaia de observatie) numele și numărul lotului medicamentului administrat *Boală pulmonară interstițială/pneumonită*

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

*Neutropenie*

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

*Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng*

Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asociere cu terapiile antiHER2. Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziție multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Trastuzumab deruxtecan și la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic.

*Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă*

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

*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 trastuzumab deruxtecan sau la inhibitorul topoizomerazei I. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de trastuzumab deruxtecan cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P.

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

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

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

**V. Schema terapeutică:**

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

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

Premedicație

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

***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 trastuzumab deruxtecan, conform recomandarilor din RCP.

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

2. Neutropenie

* Gradul 3 (sub 1,0-0,5 × 109 /l)
* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.
* Gradul 4 (sub 0,5 × 109 /l)
* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin.
* Se va reduce doza cu un nivel.

3. Neutropenie febrilă: număr absolut de neutrofile mai mic de 1,0 × 109 /l și temperatură mai mare

de 38,3 °C sau temperatură susținută de 38 °C sau mai mare, timp de peste o oră.

* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum până la rezolvare.
* Se va reduce doza cu un nivel.

4. Fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută

* FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%:
* Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.
* FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mică de 10%:
* Se va continua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni.
* FEVS cuprinsă între 40% și 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%:
* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a recuperat la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum. Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va relua tratamentul cu Trastuzumabum Deruxtecanum la aceeași doză.
* FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mare de 20%:
* Se va întrerupe administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.
* Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică:
* Se va opri definitiv administrarea Trastuzumabum Deruxtecanum.

**VI. Întreruperea definitivă/temporară a tratamentului**

* la progresia bolii, răspunsul terapeutic se va evalua conform practicii curente.
* sarcina/alăptare;
* reactii adverse severe (BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste, Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică)
* decizia medicului oncolog curant
* decizia/decesul pacientului

**VII. Monitorizare:**

* Funcţia cardiacă trebuie evaluată la iniţierea tratamentului şi monitorizată pe parcursul acestuia, ori de câte ori este nevoie, inclusiv după încheierea tratamentului.
* Evaluare imagistică periodică conform cu practica curenta

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

1. **La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziţiei nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ŞI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

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

**DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)**

**DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)**

1. **PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (FO – F3)**
2. **Criterii de includere**
3. Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3
4. Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentaţi) cu peg-interferon + Ribavirină – cu fibroză F0, F1 și F2, F3
5. Pacienți cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecţioase).
6. Pacienți cu coinfecţie VHB-VHC - Pacienții cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu intruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
7. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice
8. Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.
9. **Evaluarea pre-terapeutică**
10. Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin

* Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\*sau
* 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 şi prin una din celelalte metode

\* În cazul în care FIB-4 este peste 1,30 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi 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 şi alegerea schemei terapeutice şi a duratei optime a acesteia.

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absenţa fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 sau F3 ( PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

1. Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție≥15UI/ml). Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
2. anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
3. Transaminazele serice (ALT, AST)
4. Hemograma
5. Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
6. Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicaţiilor sau interacţiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)
7. ecografie abdominală
8. **Criterii de excludere/contraindicaţii**
9. Comorbidităţile extra-hepatice severe care implică o durată de viaţă limitată
10. Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru optiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret
11. **Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:**

1. **Epclusa:** 1 cp/pe zi cu sau fără alimente

**sau**

    2. **Maviret:** 3cp/odată pe zi cu alimente

1. **Durata tratamentului (săptămâni)**:

Pacienții naivi si experimentati

* **EPCLUSA** – 12 saptamani
* **MAVIRET** – 8 saptamani

\* La pacientii experimentati cu genotip 3 identificat tratamentul cu MAVIRET se efectueaza 16 saptamani

1. **Monitorizarea tratamentului**

**În timpul tratamentului**

Pacienţii cu infecţie ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizaţi lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare daca anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs si DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

**La terminarea tratamentului**: Transaminazele serice, Hemograma

**La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului**

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

1. **Criterii de evaluare a rezultatului terapiei**
2. **Răspuns virusologic susţinut (RVS-12):**

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

1. **Eșec terapeutic:**

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

1. **Prescriptori**

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relaţii contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Satu-Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea, şi CAS AOPSNAJ

1. **PACIENŢII ADULŢI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ –scor Child – Pugh A**
   * + 1. **Criterii de includere**
2. Pacienţi naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon ) cu fibroză F4 ( ciroză compensată Child – Pugh A).
3. Pacienţi experimentaţi (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon +Ribavirină ) cu F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
4. Pacienții cu coinfecţie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat şi monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialişti boli infecţioase). Pe perioada pandemiei de COVID-19 având în vedere faptul că, în anumite situaţii, accesul acestor pacienți în centrele regionale HIV este limitat, tratamentul poate fi iniţiat și continuat şi de medicul gastroenterolog, la recomandarea medicului infecționist, iar pacientul este monitorizat în colaborare cu acesta.
5. Pacienții cu coinfecţie VHC-VHB

Pacienții cu coinfecţie VHB confirmată la iniţierea tratamentului cu medicamente cu acţiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplineşte criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent şi tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleaşi criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întruneşte criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.

1. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potenţial curativ (rezecţie sau ablaţie) vor fi trataţi cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienţii cu hepatocarcinom şi infecţie cronică VHC listaţi pentru transplant hepatic pot fi trataţi antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice, conform RCP produs.
2. Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi trataţi, după evaluare imagistică şi acordul specialistului oncolog/hematolog.
   * + 1. **Evaluarea pre-terapeutică**
3. Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:

* Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)\* sau
* 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 şi prin una din celelalte metode

\* În cazul în care FIB-4 este in intervalul 1,30-3,25 se recomandă evaluarea gradului de fibroză şi 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 şi alegerea schemei terapeutice şi 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.

1. ARN-VHC (peste limita de detecţie ≥15UI/ml) - indiferent de valoare. (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
2. anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare şi o determinare anterioară.
3. Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
4. Hemograma
5. Albumina serică
6. Bilirubina
7. TP (INR)
8. Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depăşeşte 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanţă de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
9. Creatinina serică (la pacienţii cu insuficienţă renală cronică este necesară şi rata de filtrare glomerulară);
10. Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT şi/sau RMN cu substanţă de contrast)
11. Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
12. Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
13. Evaluarea şi înregistrarea corectă şi completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau http//www.hepdruginteractions.org).
14. genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcţie de încadrarea pacientului într-o grupa de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **şi în funcţie de schema terapeutica ce urmează a fi recomandată.**
    * + 1. **Criterii de excludere/contraindicaţii**
15. Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh> 6 puncte
16. Comorbidităţile extra-hepatice care implică o durată de viaţă limitată
17. Contraindicaţiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Epclusa, Maviret
    * + 1. **Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:**

1. **Epclusa:** 1cp/zi cu sau fără alimente

**sau**

2. **Maviret:** 3cp/odată pe zi cu alimente

* + - 1. **Durata tratamentului (săptămâni)**:

1. Pacienţii naivi

* **EPCLUSA** – 12 saptamani
* **MAVIRET** – 8 saptamani

\* Pentru EPCLUSA trebuie luata in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

1. Pacienţii experimentaţi:

* **EPCLUSA** – 12 saptamani
* **MAVIRET** – 12 saptamani

**\*** Pacientii experimentati cu genotip 3 identificat trebuie tratati cu MAVIRET 16 saptamani

\* Pentru EPCLUSA trebuie luata in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3 identificat. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris

* + - 1. **Monitorizarea tratamentului**

**În timpul tratamentului**

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

**La sfârşitul tratamentului (săptămâna 12)**  evaluare biochimică: ALT, AST şi analizele pe baza căruia se calculează scorul Child (F4).

**La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului**:

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

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

* + - 1. **Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului**

1. **Răspuns viral susţinut (RVS-12):**

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

1. **Eșec terapeutic:**

* ARN-VHC detectabil, peste limita de cuantificare a laboratorului, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.
  + - 1. **Prescriptori**

Medicii în specialitatea gastroenterologie şi medicii în specialitatea boli infecţioase, aflaţi în relatii contractuale cu casele de asigurari de sănătate: Arad, Argeş, Bucureşti, Bacău, Bihor, Bistrita Nasaud, Braşov, Cluj, Constanţa, Dolj, Galaţi, Iaşi, Mureş, Satu-Mare, Sibiu, Timiş, Suceava, Vaslui, Vâlcea, şi CAS AOPSNAJ

1. **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 pacientii cu **scor Child C** se administrează initial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi şi se creşte progresiv în acord cu toleranţa pacientului, conform RCP produs.

\*\* la pacientii cu contraindicatie sau intoleranta la ribavirina tratamentul cu EPCLUSA 1 cp/zi se efectueaza **24 saptamani**

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

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

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

* **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,

Nota. La pacientii cu afectare renala severa (inclusiv hemodializa) care necesita administrare de Ribavirina, se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind ajustarea dozei.

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

***C. Pacienti cu transplant hepatic***

* **Epclusa**:
* 1cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Se poate lua in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3.
* 1cp/zi,+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată - clasa Child B sau C)
* **Mavire**t – 3 cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de 16 saptamani la pacientii experimentati, cu genotip 3

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

***D. Pacienti cu transplant renal***

* **Maviret 3 cp/zi,** **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de **16 saptamani** la pacientii experimentati cu genotip 3.

**Notă**. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical şi medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 şi 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

***E. Pacienti reinfectați***

Reinfecția cu VHC se definește ca reapariția ARN VHC la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS (ARN VHC nedetectabil la 12 săptămâni dupa terminarea oricărui tip de tratament antiviral cu antivirale directe sau bazat pe Peg-IFN).

Reinfecția este întâlnită la următoarele categorii de persoane cu risc crescut:

- utilizatorii de droguri intravenoase,

- pacienții HIV pozitivi,

- persoanele care au contacte sexulale cu parteneri multipli, necunoscuți sau contacte sexuale neprotejate (în special barbații care au contacte sexuale cu alți bărbați)

- persoane cu expuneri nosocomiale (după transfuzii, intervenții chirurgicale, intervenții dentare sângerânde, hemodializă, proceduri medicale ce implică utilizarea acelor),

- utilizarea aceluiași instrumentar pt diverse proceduri nonmedicale –(ex. piercing, tatuaje, manichiură),

- persoane cu risc profesional (personalul medical, pompieri, polițiști etc.),

- persoane instituționalizate (ex. deținuți)

Avand în vedere importanța profilaxiei reinfecției, medicii prescriptori vor informa pacienții de la momentul primei terapii antivirale asupra riscului de reinfecție, ca și asupra mijloacelor de prevenire a reinfectării în funcție de categoria de risc la care aceștia se încadrează, pacientul luând la cunoștință prin semnarea consimțământului informat.

Persoanele încadrate în aceste categorii cu reinfecție VHC documentată de medicul curant (ARN VHC detectabil la peste 24 de săptămâni de la obținerea RVS) au indicație de retratament. Retratamentul se va efectua cu medicație pangenotipică conform recomandărilor din protocol (evaluare pre-terapeutică, posologie, durata tratament, monitorizare și criterii de evaluare a rezultatului medical).

1. **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 si 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**

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

**Epclusa** (Combinația 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

* COMBINAŢII 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**

* COMBINAŢII 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
* COMBINAŢII 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**,

* COMBINAŢII 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
* COMBINAŢII 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, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Satu Mare, Sibiu, Timiș, Suceava, Vaslui, Vâlcea și CAS AOPSNAJ.”