

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

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

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

I. Indicația terapeutică

Letermovirum este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la pacienții adulți și copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg 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

- Adulți cu vâsta ≥ 18 ani CMV-seropozitivi [R+]
- Copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg CMV-seropozitivi [R+]
- Pacienții care au primit un transplant alogen de celule stem hematopoietice

2. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- femei aflate în perioada fertilă, dacă nu sunt îndeplinite toate condițiile Programului de prevenire a sarcinii
- pacienți de sex masculin care nu pot urma sau respecta măsurile contraceptive necesare
- Administrare concomitentă cu pimoziidă.
- Administrare concomitentă cu alcaloizi din ergot.
- administrarea concomitentă cu dabigatran, atorvastatină, simvastatină, rosuvastatină sau pitavastatină.
- pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă

III. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unor medici cu experiență în transplantul de celule stem hematopoietice.

Tratamentul trebuie început după TCSH.

- Tratamentul poate să fie inițiat în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu de 28 zile după transplant. Tratamentul profilactic cu Letermovirum trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant.

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

Mod de administrare:

- Tratamentul cu Letermovirum se administrează oral o dată pe zi, în doza de:
 - 480 mg pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 30 kg
 - 240 mg pentru pacienții copii și adolescenți cu greutatea corporală de cel puțin 15 kg și până la mai puțin de 30 kg.
- Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente. Comprimatul nu trebuie divizat, sfărâmat sau mestecat.

Durata de administrare:

- Profilaxia prelungită cu Letermovirum până la 200 zile după transplant este benefică la unii pacienți cu risc rescut de reactivare tardivă a infecției cu CMV.
- Conform studiului recent P040⁴, administrarea profilactică de Letermovirum poate fi făcută până la 200 zile.

Asociere cu alte medicamente:

- Risc de reacții adverse sau de diminuare a efectului terapeutic ca urmare a interacțiunilor cu alte medicamente
- Utilizarea Letermovirum concomitent cu anumite medicamente poate genera interacțiuni medicamentoase cunoscute sau potențial semnificative, unele dintre acestea putând duce la:
 - posibile reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic, cauzate de expunerea mai mare la medicamentele administrate concomitent sau la Letermovirum.
 - scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale medicamentului administrat concomitent poate determina scăderea efectului terapeutic al medicamentului respectiv.

Asocierea cu Ciclosporina:

În cazul în care Letermovirum este administrat concomitent cu ciclosporină, doza trebuie scăzută până la 240 mg, o dată pe zi (pentru pacienții care ar beneficia de doza recomandată de 480 mg pe zi)/120 mg, o dată pe zi (pentru pacienții care ar beneficia de doza recomandată de 240 mg pe zi).

- Dacă administrarea ciclosporinei este inițiată după începerea tratamentului cu Letermovirum, următoarea doză de Letermovirum trebuie scăzută la 240 mg, o dată pe zi/120 mg o dată pe zi.
- Dacă se întrerupe administrarea ciclosporinei, după începerea tratamentului cu Letermovirum, doza următoare de Letermovirum trebuie crescută la 480 mg, o dată pe zi/240 mg o dată pe zi.
- Dacă administrarea ciclosporinei este întreruptă temporar, din cauza valorilor crescute ale concentrațiilor plasmatice de ciclosporină, nu este necesară ajustarea dozei de Letermovirum.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Grupe speciale de pacienți

- Insuficiență hepatică - Nu este necesară ajustarea dozei de Letermovirum în cazurile de insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child Pugh A) până la moderată (Clasa Child Pugh B). Letermovirum nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child Pugh C).
- Insuficiență hepatică asociată cu insuficiență renală- Letermovirum nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă.

- Insuficiență renală - Nu este recomandată ajustarea dozei de Letemovirum la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea și siguranța nu au fost demonstrate la pacienții cu BRST.
- Copii și adolescenți - Siguranța și eficacitatea Letemovirum la pacienți la care s-a efectuat TCSH cu greutatea corporală mai mică de 5 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Interacțiuni medicamentoase

Letemovirum trebuie utilizat cu prudență concomitent cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A și al căror interval terapeutic este îngust (de exemplu, alfentanil, fentanil și chinidină), deoarece administrarea concomitentă poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A. Se recomandă monitorizarea atentă și/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 inițierea și după oprirea tratamentului cu Letemovirum, precum și după schimbarea căii de administrare a Letemovirum.

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

Excipienți

Letemovirum conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție 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 Letemovirum a fost întreruptă și s-a inițiat tratament sau terapie standard de îngrijire preventivă (pre-emptive therapy (PET)).

VI. Prescriptori: medicii din centrele acreditate pentru activitatea de transplant medular pe perioada internării pacientului și ulterior, pe perioada stării post transplant, de către medicul hematolog, medicul hematologie-oncologie pediatrică, medicul pediatru sau medicul de familie aflat în relație contractuală cu casa de asigurări de sănătate la care pacientul se află în evidență, în baza scrisorii medicale emisă de medicul specialist din aceste centre. În scrisoarea medicală se va menționa obligatoriu doza de administrare și numărul de zile de tratament cu Letemovirum ramase din durata recomandată de administrare de 200 zile după transplant.”

2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 124, cod (L008C): DCI IMATINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 124, cod (L008C): DCI IMATINIBUM

A. TUMORILE SOLIDE

I. Indicații

- Tratatamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST) maligne inoperabile și/sau metastatice cu c-Kit (CD 117) pozitiv.
- Tratatamentul adjuvant al pacienților adulți cu risc mare de recidivă în urma rezecției GIST cu c-Kit (CD117) pozitiv.
- Tratatamentul pacienților adulți cu dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice

II. Criterii de includere

- Tumori stromale gastro-intestinale c-kit (CD117+) pozitive
 - Boala extinsă (avansată loco-regional inoperabilă sau metastatică)
 - Tumori stromale gastro-intestinale operate radical cu risc crescut de recidivă/metastazare - oricare dintre următoarele caracteristici:
 - dimensiune peste 2 cm și index mitotic crescut > 5/50HPF
 - dimensiune peste 10 cm, indiferent de indexul mitotic
 - localizare extra-gastrică, cu excepția tumorilor < 2cm și cu index mitotic < 5/50HPF
 - marginile chirurgicale microscopice pozitive
 - ruptură tumorală spontană sau în cursul intervenției
- Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) inoperabile, recidivante și/sau metastatice
- Vârsta > 18 ani
- Indice de performanță ECOG 0-2
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță

III. Criterii de excludere:

- sarcină/alăptare
- hipersensibilitate cunoscută la medicament
- GIST cu risc intermediar/mic/foarte mic de recidivă

IV. Posologie:

- **GIST:** 400 mg/zi; în cazuri refractare, doza poate fi crescută la 800 mg.
- **DFSP:** 800 mg/zi (în două prize de 400 mg).

V. Criterii de întrerupere

- Reacții adverse grave determinate de tratament, care fac imposibilă continuarea acestuia
- Boala progresivă conform criteriilor RECIST sau Choi
- Necomplianța pacientului
- Decizia pacientului

- Decizia medicului prescriptor
- Deces

VI. Monitorizarea răspunsului

- monitorizare clinică și biologică conform bolii de bază și tratamentului
- răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice adecvate stadiului și localizării bolii (criterii RECIST sau Choi), la 3 - 6 luni

VII. Durata tratamentului:

- GIST maligne inoperabile și/sau metastatice- până la progresia bolii
- GIST tratament adjuvant - Durata optimă a tratamentului nu este încă stabilită. Durata de tratament în cadrul studiului clinic de susținere a acestei indicații a fost de 36 luni.
- DFSP - Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul continuă să obțină beneficii.

VIII. Prescriptori: medici din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

B. PATOLOGIIILE HEMATOLOGICE

I. Indicații:

- Leucemia mieloidă cronică (LGC/LMC) Ph1+
- Leucemia limfoidă acută (LAL) Ph1+
- SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
- Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R α

II. Criterii de includere:

1. La pacienții adulți:

- LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
- LMC Ph1+ - faza accelerată, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
- LMC Ph1+ - faza blastică
- LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)
- LAL Ph1+ recidivantă/refractară (monoterapie)
- SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R)
- Sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R α

2. La pacienții copii și adolescenți:

- LMC Ph1+ - faza cronică, nou diagnosticată, la care TMO nu este considerat tratament de prima linie sau după eșecul tratamentului cu alfa-interferon
- LMC Ph1+ - faza accelerată
- LMC Ph1+ - faza blastică
- LAL Ph1+ recent diagnosticată (asociat cu chimioterapie)

III. Modalități de prescriere:

- Pentru pacienții nou diagnosticați tratamentul se inițiază cu **oricare dintre medicamentele corespunzătoare DCI Imatinibum care au această indicație**, medicul prezentând pacientului cea mai bună opțiune atât din punct de vedere medical, cât și financiar;
- În cazul inițierii tratamentului cu medicamente generice la pacienții nou diagnosticați se recomandă continuarea terapiei cu același tip de medicament generic; în caz de necesitate, switch-ul terapeutic cu un alt medicament generic nu se va realiza mai devreme de 3 luni de tratament cu medicamentul inițial;

IV. Tratament:

Doze:

1. La pacienții adulți:

- LMC faza cronică - 400 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 600 mg/zi sau 800 mg/zi
- LMC faza accelerată și criza blastică - 600 mg/zi cu posibilitatea creșterii la 800 mg/zi
- Leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+) - 600 mg/zi
- Boli mielodisplazice/mieloproliferative (SMD/SMPC) - 400 mg/zi
- sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinație a FIP1L1-FCDP-Ra. - 100 mg/zi; o creștere a dozei de la 100 mg la 400 mg poate fi avută în vedere în absența reacțiilor adverse dacă evaluările demonstrează un răspuns insuficient la tratament.

* modificarea dozelor rămâne la aprecierea medicului curant

2. La pacienții copii și adolescenți:

- LMC faza cronică și faze avansate - doza zilnică 340 mg/mp și poate fi crescută până la 570 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 800 mg);
- LAL Ph1+ doza zilnică 340 mg/mp (a nu se depăși doza totală de 600 mg);

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau până când pacientul nu îl mai tolerează

Ajustări sau modificări ale dozei:

- **Toxicitate hematologică** (mielosupresie):
 - în cazul apariției neutropeniei și trombocitopeniei severe, se recomandă reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, conform recomandărilor RCP-ului produsului.
- **Toxicitate nehematologică:**
 - reacție adversă non-hematologică severă - tratamentul trebuie întrerupt până când aceasta dispare; tratamentul poate fi reluat, dacă este cazul, în funcție de severitatea inițială a reacției adverse.
 - **Toxicitate hepatică:**
 - când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei sunt $> 3 \times$ limita superioară stabilită a valorilor normale (LSSVN) sau valorile serice ale transaminazelor hepatice sunt $> 5 \times$ LSSVN, tratamentul cu Imatinibum trebuie întrerupt până când concentrațiile plasmatice ale bilirubinei revin la valori $< 1,5 \times$ LSSVN și concentrațiile plasmatice ale transaminazelor revin la valori $< 2,5 \times$ LSSVN.
 - tratamentul poate fi continuat la o doză zilnică redusă

V. Monitorizarea tratamentului:

- definirea răspunsului la tratament și monitorizarea se face conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.
- în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (ușoară, moderată sau severă) sau cu insuficiență renală se administrează doza minimă = 400 mg; doza poate fi redusă în funcție de toleranță; monitorizare hepatică și renală
- înainte de începerea tratamentului trebuie efectuată testarea pentru infecția cu virusul hepatitei B - risc de reactivare a hepatitei; ulterior monitorizarea purtătorilor VHB
- monitorizarea atentă a pacienților cu afecțiuni cardiace, mai ales în cazul SMD/SMPC + recombinația genei factorului de creștere derivate din trombocit (FCDP-R) și al sindromului hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) + recombinație FIP1L1-FCDP-R α

VI. Întreruperea tratamentului:

- reacții adverse inacceptabile
- intoleranța la tratament
- eșec terapeutic definit conform recomandărilor ELN (European Leukemia Net) curente.

VII. Prescriptori: inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie sau oncologie medicală, după caz iar continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz, sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 153, cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 153, cod (L01XC28): DCI DURVALUMABUM

1. CANCERUL BRONHOPULMONAR ALTUL DECAT CEL CU CELULE MICI

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

1. Durvalumabum în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă **PD-L1 la $\geq 1\%$** dintre celulele tumorale și a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuși pe bază de platina
2. Durvalumabum în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, urmat de Durvalumabum în monoterapie ca tratament adjuvant, este indicat în tratamentul NSCLC operabil, pentru pacienți adulți cu risc crescut de recidivă și fără mutații EGFR sau fără rearanjare specifică la nivelul genei care codifică enzima ALK

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

II. Criterii de includere:

INDICAȚIA 1:

- Vârstă peste 18 ani
- Status de performanță ECOG 0-2
- Pacienți diagnosticați cu cancer bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) local avansat (stadiul 3), inoperabil, confirmat histopatologic, cu expresie PD-L1 la $\geq 1\%$ (confirmată printr-un test validat), a căror boală nu a progresat după radio-chimioterapie cu compuși pe bază de platină

INDICAȚIA 2:

- Vârsta peste 18 ani
- Status de performanță ECOG 0-2
- În asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină ca tratament neoadjuvant, apoi continuat în monoterapie ca tratament adjuvant, pentru pacienții NSCLC rezecabil care prezintă risc crescut de recidivă – stadiile IIA-IIIB (N2), conform AJCC v.8.0.

Notă: pentru Durvalumabum în neoadjuvanță/adjuvanță – se recomandă înainte de inițierea tratamentului testarea mutațiilor activatoare EGFR și rearanjărilor ALK la pacienții cu adenocarcinom și carcinom scuamos nefumători sau care nu mai fumează de mult timp. Radioterapia post-operatorie este permisă și trebuie inițiată în următoarele 8 săptămâni după intervenția chirurgicală, iar tratamentul adjuvant cu Durvalumabum trebuie inițiat în următoarele 3 săptămâni după finalizarea radioterapiei post-operatorii.

Pot beneficia de continuarea tratamentului cu Durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior Durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si

nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere – pentru ambele indicații:

- sarcină/alăptare
- hipersensibilitate la substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți
- insuficiența renală severă
- pacienți cu afecțiuni autoimune active*
- istoric de imunodeficiență*
- istoric de reacții adverse severe mediate imun*
- afecțiuni medicale care necesită imunosupresie, cu excepția dozei fiziologice de corticoterapie sistemică (maxim echivalent a 10mg prednison zilnic)*
- tuberculoză activă, hepatită B sau C, infecție HIV, pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile înainte sau după inițierea tratamentului cu Durvalumabum.*

* **Nota:** pentru criteriile 4 – 8, Durvalumabum poate fi utilizat numai dacă, după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, pentru fiecare caz în parte, medicul curant va considera că beneficiile depășesc riscurile.

IV. Tratament

INDICAȚIA 1:

1. Evaluare pre-terapeutică (înainte de efectuarea chimioterapiei și radioterapiei)

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (stadiul 3 inoperabil) anterior chimio-radioterapiei (planul de investigații va fi decis de către medicul curant)
- Evaluare biologică – adaptat la fiecare pacient în parte, în funcție de decizia medicului curant

2. Evaluare înainte de terapia de consolidare / întreținere cu Durvalumabum

În vederea inițierii tratamentului cu Durvalumabum, după radioterapie se va efectua o evaluare a extensiei reale a afecțiunii la acel moment, conform practicii curente, pentru confirmarea statusului bolii, care trebuie să fie fără semne/suspiciune de progresie (remisiune completă, remisiune parțială, boală stabilizată).

- În cazul evaluărilor imagistice se va lua în considerare posibilitatea apariției **unui proces inflamator post-radioterapie** la nivelul parenchimului pulmonar (pneumonită radică).
- În aceste cazuri, evaluările imagistice trebuie interpretate cu atenție, având în vedere posibilitatea apariției unei **false progresii de boală**. În astfel de cazuri, se poate repeta evaluarea imagistică, după începerea tratamentului cu Durvalumabum.

3. Doza

Doza recomandată de Durvalumabum este **10 mg/kg**, administrată sub formă de **perfuzie intravenoasă timp de 60 de minute** o dată la interval de **2 săptămâni sau 1.500mg la interval de 4 săptămâni**. **Pacienții cu o greutate corporală de cel mult 30 kg trebuie să primească o doză calculată în funcție de greutate, echivalentă cu DURVALUMABUM 10 mg/kg la fiecare 2 săptămâni sau 20 mg/kg la fiecare 4 săptămâni ca monoterapie, până la creșterea greutății peste 30 kg.**

Durata tratamentului: până la **progresia bolii** sau **toxicitate** inacceptabilă, sau **maximum 12 luni**.

INDICAȚIA 2:

1. Evaluare pre-terapeutică:

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare – stadiile IIA-IIIB (N2) cu risc crescut de recurență)
- Evaluare biologică – adaptat la fiecare pacient în parte în funcție de decizia medicului curant

2. Doza

Pentru tratamentul neoadjuvant și adjuvant al NSCLC rezecabil, pacienții trebuie tratați cu Durvalumabum neoadjuvant 1.500 mg în asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni, până la 4 cicluri înainte de intervenția chirurgicală, urmat de tratamentul adjuvant cu Durvalumabum 1.500 mg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni. La pacienții cu NSCLC operabil cu o greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie administrată o doză de DURVALUMABUM stabilită în funcție de greutate, de 20 mg/kg. În asociere cu chimioterapie cu compuși pe bază de platină la intervale de 3 săptămâni (21 zile) înainte de intervenția chirurgicală în doză de 20 mg/kg, urmat de 20 mg/kg în monoterapie la intervale de 4 săptămâni după intervenția chirurgicală, până când greutatea este mai mare de 30 kg.

3. Durata tratamentului

- Faza neo-adjuvantă: pentru 4 cicluri sau până la progresia bolii, care împiedică realizarea unei intervenții chirurgicale definitive sau toxicitate inacceptabilă
- Faza adjuvantă: până la apariția recidivei, toxicitate inacceptabilă sau pentru maxim 12 cicluri după intervenția chirurgicală

Modificarea dozei – ambele indicații

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată sau non-mediată imun), administrarea Durvalumabum trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapia.
- După întrerupere, administrarea Durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.

V. Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de dDurvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 – 29 ml/minut) asupra farmacocineticii Durvalumabum.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul Durvalumabum, nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

VI. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice, în funcție de planul efectuat de către medicul curant:

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată, comprehensivă și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Tratamentul cu Durvalumabum poate determina reacții adverse mediate imun, care necesita o evaluare adecvata pentru confirmarea etiologiei imune sau excluderea cauzelor alternative, stabilirea severității precum și a atitudinii terapeutice.

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumabum	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Pneumonită mediată imun/ pulmonară interstițială	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1- 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	Prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
Hepatită mediată imun	Grad 2 cu ALT sau AST >3-5 x LSN și/sau bilirubină totală >1,5-3 x LSN	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1- 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu AST sau ALT >5-≤8 x LSN sau bilirubină totală >3- ≤5x LSN		
	Grad 3 cu AST sau ALT >8 x LSN sau bilirubină totală >5 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
	ALT sau AST >3 x LSN și bilirubină totală >2 x LSN fără altă cauză		
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1- 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați terapia de substituție cu hormoni tiroidieni așa cum este indicat clinic

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumabum	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Insuficiență corticosuprarenaliană sau hipofizită / hipopituitarism mediat imun	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați tratamentul cu insulină așa cum este indicat clinic
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică >1,5-3x LSN sau valoarea inițială	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică >3x valoarea inițială sau >3-6xLSN; Grad 4 cu creatinină serică >6xLSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
Dermatită sau eritem cutanat tranzitoriu mediat imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2, pentru >1 săptămână	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3		
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miocardită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea ^b	Inițiați tratament cu prednison 2-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4, sau orice grad cu biopsie pozitivă	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea ^c	Inițiați tratament cu prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Reacții asociate administrării în perfuzie	Grad 1 sau 2	Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei	Se poate lua în considerare pre-medicație ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Infecții	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la stabilizare clinică.	
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3	Se amână administrarea ^d	Considerați o doză inițială de prednison 1 mg/kg/zi până la 4 mg/kg/zi, urmată de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

^a Terminologia criteriilor pentru reacții adverse (CTCAE) versiunea 4.03. ALT: alanin aminotransferaza; AST: aspartat aminotransferaza; LSN: limita superioară normală.

^b Dacă nu apare o îmbunătățire în decurs de 3 până la 5 zile, în ciuda administrării corticosteroizilor, începeți prompt terapie imunosupresoare suplimentară. La rezoluție (gradul 0), reducerea treptată a dozei de corticosteroid trebuie inițiată și continuată cel puțin o lună, după care Durvalumabum poate fi reluat pe baza unei evaluări clinice.

^c Opriți definitiv administrarea Durvalumabum dacă reacția adversă nu se ameliorează la ≤ gradul 1 în decurs de 30 de zile sau dacă există semne de insuficiență respiratorie.

^d Pentru miastenia gravis, dacă există semne de slăbiciune musculară sau insuficiență respiratorie, administrarea Durvalumabum trebuie întreruptă definitiv.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- După un tratament de maximum 12 luni în cazul indicației I
- După un tratament de maximum 12 cicluri în cazul tratamentului adjuvant – indicația II
- Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având în vedere posibilitatea de apariție a **falsei progresii de boală**, prin instalarea unui răspuns imunitar anti-tumoral puternic. În astfel de cazuri, nu se recomandă întreruperea tratamentului. Se recomandă continuarea tratamentului pentru pacienții stabili clinic cu dovezi inițiale de progresie a bolii până când progresia bolii este confirmată.
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. CANCER BRONHOPULMONAR CU CELULE MICI

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

1. Durvalumabum administrat în asociere cu etopozid și sare de platina (carboplatin sau cisplatin) este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul avansat (extensiv) - ES-SCLC: „extensive-stage small cell lung cancer”.
2. Durvalumabum administrat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule mici în stadiul limitat (LS-SCLC), a căror boală nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină.

*Aceste indicații se codifica la prescriere prin **codul 114** (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

II. Criterii de includere:

INDICAȚIA 1:

- Vârstă peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul extensiv (ES-SCLC), netratați anterior (necesită confirmare histologică a bolii și imagistică a stadiului avansat); pot fi incluși în tratament pacienți care au fost diagnosticați cu metastaze cerebrale asimptomatice sau care au fost tratate.
- Pot beneficia de acest protocol pacienții tratați pentru stadiu incipient (limitat) de boală și care au încheiat tratamentul adjuvant cu cel puțin 6 luni anterior diagnosticului recurenței bolii.

INDICAȚIA 2:

- Vârstă peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0-2
- Pacienți adulți, diagnosticați cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul limitat (LS-SCLC), care nu a progresat după chimio-radioterapie cu compuși pe bază de platină.

Nota: pot beneficia de Durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior Durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie si nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmata imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

- Sarcina /alăptare
- Hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative*:

- pacienții cu istoric de radioterapie a toracelui –(doar pentru indicația 1)
- pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
- pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
- istoric de reacții adverse severe mediate imun
- tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei în doza echivalentă 10 mg prednisone zilnic
- tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu Durvalumabum

*Nota: pentru situațiile 1-6, în absența datelor, Durvalumabum trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologica a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza si mod de administrare

INDICAȚIA 1:

Doza recomandată de Durvalumabum este 1500 mg în combinație cu chimioterapie, la fiecare 3 săptămâni pentru 4 cicluri, după care Durvalumabum 1500 mg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie.

Pacienții cu greutate corporală ≤ 30 kg trebuie să primească o doză în funcție de greutate, echivalentă cu Durvalumabum 20 mg/kg în combinație cu chimioterapie, pentru 4 cicluri, urmat de Durvalumabum 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală crește >30 kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinica si/sau pacientul continua sa aibă beneficiu clinic.

INDICAȚIA 2:

Doza recomandată de Durvalumabum este 1500 mg o dată la 4 săptămâni până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau o perioadă maximă de 24 luni.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată/ ne-mediata imun), administrarea Durvalumabum trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/ alt tratament în funcție de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea Durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau în cazul reacțiilor adverse ne-mediata imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

V. Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe (CrCl 15 – 29 ml/minut) asupra farmacocineticii Durvalumabum.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul Durvalumabum, nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

VI. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- Tratamentul cu Durvalumabum trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau al reacțiilor adverse ne-mediata imun, de gradul 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

3. CARCINOM DE TRACT BILIAR

I. Indicația terapeutică (incluere necondiționată)

Durvalumabum administrat concomitent cu gemcitabină și cisplatină este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienți adulți cu carcinom de tract biliar (biliary tract cancer, BTC) nerezecabil sau în stadiu metastazat.

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

II. Criterii de includere:

- Vârstă peste 18 ani.
- Carcinom de tract biliar avansat sau metastatic, nerezecabil, confirmat histologic, inclusiv colangiocarcinom (intrahepatic sau extrahepatic) și carcinom al vezicii biliare.
- Pacienții cu boală recurentă la peste 6 luni după finalizarea terapiei adjuvante (chimioterapie și/sau radioterapie) sunt eligibili.
- Status de performanță ECOG 0 sau 1.

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu Durvalumabum pacienții cu aceasta indicație, care au primit anterior Durvalumabum, din surse de finanțare diferite de Programul Național de Oncologie și nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

- Sarcina /alăptare
- Hipersensibilitate la substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative*:

- pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
- pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
- istoric de reacții adverse severe mediate imun
- tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei în doza echivalentă 10 mg prednisone zilnic
- tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu Durvalumabum

*Nota : pentru situațiile 1-5, în absența datelor, Durvalumabum trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (carcinom de tract biliar avansat sau metastatic, nerezecabil)
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza si mod de administrare

Doza recomandată de Durvalumabum este 1500 mg în combinație cu chimioterapie, la fiecare 3 săptămâni până la 8 cicluri, urmat de Durvalumabum 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni în monoterapie.

Pacienții cu greutate corporală ≤ 36 kg trebuie să primească o doză în funcție de greutate, echivalentă cu Durvalumabum 20 mg/kg în combinație cu chimioterapie, la intervale de 3 săptămâni până la 8 cicluri, urmat de Durvalumabum 20 mg/kg la intervale de 4 săptămâni, în monoterapie, până când greutatea corporală crește >36 kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră.

Când Durvalumabum este administrat în asociere cu chimioterapie, se administrează Durvalumabum înainte de chimioterapie în aceeași zi.

Pentru medicamentele care se administrează concomitent (gemcitabină și cisplatină), consultați RCP pentru modul de administrare.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată/ ne-mediata imun), administrarea Durvalumabum trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/ alt tratament în funcție de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea Durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau în cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

V. Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu se cunoaște efectul insuficienței renale severe ($\text{CrCl } 15 - 29 \text{ ml/minut}$) asupra farmacocineticii Durvalumabum.

Insuficiență hepatică

Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă sunt limitate. Datorită implicării minore a proceselor hepatice în clearance-ul Durvalumabum, nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece nu este de așteptat nicio diferență de expunere

VI. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- Tratamentul cu Durvalumab trebuie oprit definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 sau al reacțiilor adverse ne-mediate imun, de gradul 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu)
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

4. CANCER ENDOMETRIAL

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

Durvalumab în asociere cu carboplatină și paclitaxel este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacientele adulte cu cancer endometrial primar în stadiu avansat sau recidivat care sunt eligibile pentru tratament sistemic, urmat de tratament de întreținere cu:

- Durvalumab în monoterapie pentru cancer endometrial cu deficiență de reparare a erorilor apărute în timpul replicării ADN-ului (mismatch repair deficient, dMMR).

*Această indicație se codifica la prescriere prin **codul 128** (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

II. Criterii de includere:

- Vârstă peste 18 ani.
- Carcinom endometrial (toate histologiile), inclusiv carcinosarcom, în stadiul avansat (stadiul III cu boala reziduală postoperator și stadiul IV) sau recidivat.
- Sunt eligibile și pacientele cu boală recurentă care au efectuat tratament adjuvant și care au încheiat adjuvanța de cel puțin 12 luni.
- Status de performanță ECOG 0 sau 1.
- Pacientele cu cancer endometrial trebuie evaluate pentru tratament pe baza statusului tumoral MMR, confirmat printr-un test validat.

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu Durvalumab pacienții cu această indicație, care au primit anterior Durvalumab, din surse de finanțare diferite de Programul National de Oncologie și nu au existat motive medicale întemeiate (lipsa beneficiului clinic sau progresia bolii reconfirmată imagistic) de întrerupere a acestui tratament.

III. Criterii de excludere:

- Sarcoame uterine
- Sarcina /alăptare
- Hipersensibilitate la substanța(ele) active(e) sau la oricare dintre excipienți
- Carcinom endometrial fără modificările ale statusului tumoral MMR/mismatch repair proficient (pMMR)

Contraindicații relative*:

- pacienți cu afecțiuni autoimune sau inflamatorii active sau documentate anterior, inclusiv sindrom paraneoplazic (SNP)
- pacienții cu istoric de imunodeficiențe primare active
- istoric de reacții adverse severe mediate imun
- tratament imunosupresor într-un interval de 14 zile înaintea primei doze de tratament, cu excepția corticoterapiei în doza echivalentă 10 mg prednisone zilnic
- tuberculoză activă sau hepatită B, C sau infecție HIV sau pacienți care au fost vaccinați cu vaccinuri vii atenuate în ultimele 30 de zile, înainte sau după inițierea tratamentului cu Durvalumabum

*Nota : pentru situațiile 1-5, în absența datelor, Durvalumabum trebuie utilizat cu precauție la aceste grupe de pacienți, după evaluarea atentă a raportului potențial beneficiu/risc în fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologica a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza și mod de administrare

Doza recomandată de Durvalumabum este de 1120 mg în asociere cu carboplatină și paclitaxel o dată la intervale de 3 săptămâni (21 de zile) timp de minim 4 până la 6 cicluri, urmat de Durvalumabum în monoterapie 1500 mg o dată la intervale de 4 săptămâni (pentru pacienți cu dMMR).

Pacientelor cu cancer endometrial cu greutate corporală de 30 kg sau mai puțin trebuie să li se administreze în timpul fazei de menținere o doză stabilită în funcție de greutate, echivalentă cu Durvalumabum 20 mg/kg, până când greutatea crește peste 30 kg.

Durvalumabum se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 1 oră.

Când Durvalumabum este administrat în asociere cu chimioterapie, se administrează Durvalumabum înainte de chimioterapie în aceeași zi.

Pentru medicamentele care se administrează concomitent (carboplatină și paclitaxel), consultați RCP pentru modul de administrare.

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic.

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate.
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată/ne-mediată imun), administrarea Durvalumabum trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi/alt tratament în funcție de tipul efectului secundar.
- După întrerupere, administrarea Durvalumabum poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu hormoni de substituție) sau în cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).

V. Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (≥ 65 ani).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a formula concluzii pentru această populație de pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei de Durvalumabum la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Datele despre pacienții cu insuficiență hepatică severă sunt destul de limitate pentru a stabili o concluzie la această populație de pacienți.

VI. Monitorizare

- Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau pentru a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistică nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic
- Toxicitate inacceptabilă
- Tratamentul cu Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4 (cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu hormoni de substituție) sau în cazul reacțiilor adverse ne-mediate imun de grad 4 (cu excepția anomaliilor de laborator de gradul 4, care vor fi evaluate independent, în baza unui raport risc-beneficiu).
- Decizia medicului sau a pacientului.

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 164, cod (L01XE13): DCI AFATINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 164, cod (L01XE13): DCI AFATINIBUM

I. Definiția afecțiunii - Neoplasm pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Afatinibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți netratați anterior cu INHIBITORI de tirozinkinaza (TKI) la pacienții cu NSCLC avansat local sau metastatic, la care s-a pus în evidența mutația activatoare genei Receptorului Factorului de Creștere Epidermal (EGFR).

II. Criterii de includere:

- vârstă >18 ani
- diagnostic histopatologic de adenocarcinom pulmonar stadiul IV
- mutație activatoare a genei receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR) prezentă
- fără tratament sistemic anterior pentru boală avansată cu inhibitori de tirozin kinaza ai EGFR

Nota:

1. Chimioterapia anterioară adjuvantă sau neoadjuvantă este permisă dacă ultimul ciclu a fost administrată cu peste 6 luni în urmă.
2. Chimioradioterapia pentru boala locoregional avansată este de asemenea permisă dacă ultima administrare a chimioterapiei sau radioterapiei a fost cu peste 6 luni în urmă.
3. Dacă s-a întârziat determinarea mutației EGFR activatoare și pacientul avea o stare generală care nu permitea amânarea tratamentului, se poate începe tratamentul cu citostatice și ulterior la detectarea mutației să se treacă la administrarea de Afatinibum.

III. Criterii de excludere:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- insuficiență renală severă (nu se recomandă tratamentul cu Afatinibum la pacienții cu RFG < 15 ml/min/1,73 mp sau la cei dializați)
- insuficiență hepatică severă
- boală pulmonară interstițială
- afectare gastrointestinală semnificativă sau recentă cu diaree (de exemplu boala Crohn, sindrom de malabsorbție, sau sindrom diareic indiferent de etiologie)
- infarct miocardic acut, angină instabilă în ultimele 6 luni, aritmii necontrolate, insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA
- alăptarea, sarcina.

Atenționări:

1. În cazul în care trebuie administrați inhibitori de P-gp, administrarea acestora se va face decalat, de exemplu doza de inhibitor P-gp trebuie administrată cât mai târziu posibil după administrarea dozei de Afatinibum. Aceasta înseamnă de preferat la 6 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați de două ori pe zi) sau 12 ore (pentru inhibitorii P-gp administrați o dată pe zi) după administrarea Afatinibum.
2. Trebuie utilizate metode contraceptive adecvate în timpul tratamentului cu Afatinibum și timp de cel puțin 1 lună după ultima doză.

IV. Tratament

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza zilnică recomandată inițial este de 40 mg o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat fără alimente. Nu trebuie consumate alimente cel puțin 3 ore înainte și cel puțin 1 oră după administrarea acestui medicament

În cazul în care este omisă o doză, aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, în cazul în care este programat ca următoarea doză să fie administrată în interval de 8 ore, se va renunța la doza omisă.

Pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani): Nu se recomandă ajustări ale dozei pentru pacienții vârstnici. Nu a fost observat un impact semnificativ al vârstei (interval: 28 ani - 87 ani) asupra farmacocineticii Afatinibum.

Insuficiență renală: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Nu este recomandat tratamentul cu Afatinibum la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 mL/min).

Insuficiență hepatică: Nu sunt necesare ajustări ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B). Nu este recomandat tratamentul cu Afatinibum la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C).

Ajustări ale dozei: Poate fi luată în considerare o creștere a dozei până la un maxim de 50 mg/zi la pacienții care tolerează o doză inițială de 40 mg/zi (de exemplu absența diareei, erupție cutanată tranzitorie, stomatită și alte reacții adverse de grad CTCAE >1) în primul ciclu de tratament (21 zile pentru NSCLC pozitiv la mutația EGFR). Doza nu trebuie crescută la unii pacienți la care s-a redus anterior doza. Doza zilnică maximă este de 50 mg.

Reacțiile adverse simptomatice (de exemplu diaree severă/persistentă sau reacții adverse la nivelul pielii) pot fi gestionate cu succes prin întreruperea temporară a tratamentului și reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului cu Afatinibum, așa cum este prezentat în tabelul următor:

Tabel: Ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse

Reacții adverse CTCAE3 ^{*a)}	Dozele recomandate	
Grad 1 sau Grad 2	Nu necesită întrerupere ^{*b)}	Nu necesită ajustarea dozei
Grad 2 (prelungită ^{*c)} sau intolerabilă) sau Grad > 3	Întrerupere până la Grad 0 sau Grad 1 ^{*b)}	Continuare cu reducerea dozei cu câte 10 mg ^{*d)}

Notă

*a) Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale NCI

*b) În caz de diaree, trebuie administrate imediat medicamente antidiareice (de exemplu loperamidă), iar administrarea acestora va continua în diareea persistentă până când diareea încetează.

*c) > 48 de ore de diaree și/sau > 7 zile de erupție cutanată tranzitorie

*d) Dacă pacientul nu tolerează 20 mg/zi, trebuie luată în considerare întreruperea permanentă a administrării afatinibum

V. Criterii de reducere a dozei/întrerupere temporară/definitivă a tratamentului:

- acutizarea sau agravarea simptomelor respiratorii impune întreruperea administrării medicamentului până la stabilirea diagnosticului; dacă este diagnosticată boala pulmonară interstițială, trebuie întreruptă administrarea Afatinibum și inițiat tratamentul corespunzător.
- apariția diareei severe impune fie întreruperea temporară fie reducerea dozei fie întreruperea permanentă a tratamentului cu Afatinibum.
- apariția reacțiilor cutanate severe necesită fie întreruperea temporară a tratamentului fie reducerea dozei de Afatinibum.
- dezvoltarea leziunilor buloase, pustuloase sau exfoliative severe impun întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Afatinibum
- dezvoltarea insuficienței hepatice severe, impune oprirea administrării Afatinibum
- apariția keratitei ulcerative, impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului cu Afatinibum
- reducerea fracției de ejeție impune întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului.

- apariția insuficienței renale severe impune întreruperea definitivă a tratamentului cu Afatinibum (clearance al creatininei < 30 mL/min).

VI. Perioada de tratament: Tratamentul va continua până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacienții vor fi monitorizați:

- imagistic (CT sau RMN sau PET)
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru depistarea semnelor sau simptomelor de boală pulmonară interstițială
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția sau agravarea erupțiilor cutanate.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru apariția reacțiilor adverse severe (ca de exemplu diaree, erupții cutanate/acnee, paronichie și stomatită) în special la pacienții de sex feminin, la cei cu greutate mică și la cei cu insuficiență renală preexistentă
- periodic pentru identificarea disfuncției hepatice.
- periodic sau ori de câte ori este clinic indicat, pentru identificarea afectării cardiace [va fi evaluată inclusiv FE(VS)], la pacienții cu factori de risc cardiovascular și cei cu afecțiuni care pot influența FE(VS).
- periodic sau ori de câte ori este indicat clinic pentru identificarea și tratarea afecțiunilor oculare
- periodic pentru detectarea insuficienței renale.

VIII. Prescriptori

Inițierea tratamentului 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.”

5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 170 cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 170 cod (L01XE21): DCI REGORAFENIBUM

A. CARCINOM HEPATOCELULAR

I. Indicația terapeutică

Regorafenibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom hepatocelular (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

1. Criterii de includere in tratament

- vârsta ≥ 18 ani
- Carcinom hepatocelular confirmat histologic sau citologic, sau diagnosticul non invaziv al carcinomului hepatocelular, in conformitate cu criteriile AASLD (American Association For the Study of Liver Diseases), in cazul pacientilor deja diagnosticiati cu ciroza
- Pacienți cu stadiu BCLC B sau C, ce nu pot beneficia de tratament prin rezecție, transplant hepatic, ablație locală, chimio-embolizare sau Sorafenib
- Esec al tratamentului anterior cu Sorafenib
- Toleranță bună la tratamentul anterior cu Sorafenib, definită prin administrarea unei doze superioare sau egale de 400 mg pe zi, în timpul a cel puțin 20 din ultimele 28 zile ce au precedat oprirea tratamentului cu Sorafenib
- Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant)
- status de performanță ECOG – 0, 1

2. Criterii de excludere

- transplant hepatic anterior sau candidat la transplant hepatic
- tratament sistemic anterior al Carcinomului hepatocelular, exceptând Sorafenib
- oprirea definitivă a tratamentului cu Sorafenib din cauza toxicității legate de Sorafenib
- afectare cardiacă (în opinia medicului curant)
- insuficiența hepatică scor Child-Pugh B sau C

III. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Regorafenibum este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea Regorafenibum, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat).

Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Pentru modificări recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP)/sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară – se găsesc în RCPul produsului.

Regorafenibum trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficiența hepatică

Nu se recomandă utilizarea Regorafenibum la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenibum nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT, Bilirubina totală)
- Alte analize de biochimie (creatinina; uree; ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină / efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex CT torace, abdomen și pelvis; +/- scintigrafie osoasă – dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni);

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la :

- **Esecul tratamentului** (pacienții cu progresie radiologică)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a întrerupe tratamentul

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant)

Efecte hepatice

Se recomandă monitorizarea strictă a siguranței globale la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu se recomandă utilizarea Regorafenibum la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenibum nu a fost studiat la această categorie de pacienți, iar expunerea poate fi crescută la acești pacienți.

Infecții

Regorafenibum a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor, dintre care unele au fost letale. În cazurile de agravare a infecției, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Regorafenibum.

Hemoragie

În cazul sângerării severe care necesită intervenție medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Regorafenibum.

Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal

Este recomandată întreruperea tratamentului cu Regorafenibum la pacienții care dezvoltă perforații sau fistule gastrointestinale.

Ischemie cardiacă și infarct

La pacienții care prezintă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Regorafenibum până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Regorafenibum trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor și a riscurilor potențiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Regorafenibum trebuie oprită definitiv.

Hipertensiune arterială

Administrarea Regorafenibum trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive.

Anevrisme și disecții arteriale

Înainte de începerea administrării Regorafenibum, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism.

Femei aflate la vârstă fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârstă fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Regorafenibum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă și a riscului pentru făt.

Alăptarea

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Regorafenibum.

Interacțiuni cu alte medicamente

Regorafenibum interacționează cu mulți alți agenți – este necesară verificarea interacțiunilor medicamentoase.

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.

B. TUMORI GASTROINTESTINALE

I. Indicația terapeutică

Regorafenibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori stromale gastrointestinale (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastatice, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- vârsta ≥ 18 ani
- GIST nerezecabil sau metastatic, confirmat histologic
- Imatinib și sunitinib ca regimuri anterioare de tratament, cu progresia bolii sau intoleranță la imatinib, precum și progresia bolii sau intoleranță la sunitinib
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță (în opinia medicului curant)
- Status de performanță ECOG 0-2

2. Criterii de excludere:

- Sarcină/alăptare
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Diateză hemoragică
- Insuficiență hepatică clasa Child-Pugh C

III. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Regorafenibum este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea Regorafenibum, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Modificările recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picioar (RCMP)/sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară și în cazul valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice legate de administrarea medicamentului se regăsesc în RCP-ul produsului.

Regorafenibum trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un

conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficienta hepatica

Nu se recomandă utilizarea Regorafenibum la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenibum nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

Contraindicii

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT), bilirubina totală
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- TSH la momentul inițial, apoi la fiecare 12 săptămâni
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și pelvis – dacă nu a fost efectuată în ultimele 3 luni).

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la :

- *Eșecul tratamentului* (pacienții cu progresie radiologică)
- *Efecte secundare* (toxice) nerecuperate
- *Decizia medicului*
- *Dorința pacientului* de a întrerupe tratamentul

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant) – a se vedea cap. IV de la lit. A

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

C. CARCINOM COLORECTAL

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

Regorafenibum este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal (CRC – cancer colorectal) metastatic cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ

chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și un tratament anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 98 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere în tratament

- vârstă ≥ 18 ani
- Pacienți cu neoplasm colorectal metastatic tratați anterior cu tratamentele disponibile (chimioterapie pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF și un tratament anti-EGFR sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile
- Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță (în opinia medicului curant)
- ECOG 0-2

2. Criterii de excludere

- Sarcină/alăptare
- Hipertensiune arterială necontrolată
- Diateză hemoragică
- Insuficiență hepatică clasa Child-Pugh C

III. Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Regorafenibum este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament.

Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea Regorafenibum, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare.

Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile.

Ajustări ale dozelor

Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat).

Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg.

Modificările recomandate ale dozei și măsurile care trebuie luate în cazul reacțiilor cutanate mână-picior (RCMP)/sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară și în cazul valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice legate de administrarea medicamentului se regăsesc în RCP-ul produsului.

Regorafenibum trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Insuficienta hepatica

Nu se recomandă utilizarea Regorafenibum la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Regorafenibum nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Vârstnici

În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

IV. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT), bilirubina totală
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, INR)
- Examen sumar de urină/efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei
- TSH la momentul inițial, apoi la fiecare 12 săptămâni
- Evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie)
- Evaluare imagistică (ex. CT torace, abdomen și pelvis – dacă nu a fost efectuată în ultimele 3 luni).

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Tratamentul va continua atât cât pacientul va prezenta beneficiu clinic sau atâta timp cât va tolera tratamentul, până la :

- ***Eșecul tratamentului*** (pacienții cu progresie radiologică)
- ***Efecte secundare*** (toxice) nerecuperate
- ***Decizia medicului***
- ***Dorința pacientului*** de a întrerupe tratamentul

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare (întreruperea tratamentului sau modificările de doză sunt la latitudinea medicului curant) – a se vedea cap. IV de la lit. A

V. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați.”

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

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 175, cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

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

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
 - ca tratament de primă linie – Ibrutinibum în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab sau Venetoclax^{*)}
 - pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - Ibrutinibum în monoterapie sau în asociere cu bendamustina și rituximab (BR)
 - boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- pacienți adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) netratat anterior care pot fi eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS).
 - Ibrutinibum în asociere cu rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon (Ibrutinibum + R-CHOP), alternând cu R-DHAP (sau R-DHAox) fără Ibrutinibum, urmat de Ibrutinibum în monoterapie
- pacienți adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior – Ibrutinibum în monoterapie
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
 - care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, Ibrutinibum în monoterapie.
 - cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară – Ibrutinibum în monoterapie
 - în asociere cu Rituximab (toate liniile)
- diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză și dozări)

^{*)} pacienții adulți cu LLC netratati anterior care sunt în tratament cu Ibrutinibum în monoterapie de maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax dacă se considera necesar conform modului de administrare din RCP)

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcină
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C

IV. TRATAMENT:

- comprimate filmate, concentrație 140 mg, 280 mg, 420 mg și 560 mg
- capsule, concentrație 140 mg

Doze

- Pentru LLC sau SLL doza de Ibrutinibum recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
- Pentru LCM recăzut și refractar - doza de Ibrutinibum recomandată este de 560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
- Pentru LCM netratat anterior doza recomandată este de 560 mg Ibrutinibum (patru capsule) o dată pe zi conform tabelului de mai jos:

Tratament	Număr ciclu	Tratament	IBRUTINIBUM
Partea I*	1,3,5	IBRUTINIBUM în asociere cu R-CHOP [§]	În zilele 1-19
	2,4,6	R-DHAP [#]	Fără IBRUTINIBUM
Partea a IIa [±]		IBRUTINIBUM	Zilnic, timp de 24 de luni

R-CHOP = rituximab, ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină și prednisolon;

R-DHAP = rituximab, dexametazonă, citarabină, cisplatină

* 6 cicluri; fiecare ciclu cuprinde 21 de zile.

[§] Pentru informații privind dozele de medicament, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) al fiecărui medicament.

[#] Interschimbabil cu R-DHAOX (rituximab, dexametazonă, citarabină, cisplatină)[§]

[±] Tratamentul trebuie început după revenirea la normal a valorilor hemoleucogramei efectuate din sânge periferic. Se poate asocia rituximab conform recomandărilor ghidurilor naționale de tratament.

- Pentru MW doza de Ibrutinibum recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

Medicamente asociate

- **Pentru tratamentul LCM netratat anterior**
 - **R-CHOP** -rituximab în doză de 375 mg/m² în ziua 0 sau 1, ciclofosfamidă în doză de 750 mg/m² în ziua 1, doxorubicină în doză de 50 mg/m² în ziua 1, vincristină în doză de 1,4 mg/m² până la o doză maximă de 2 mg în ziua 1 și prednison în doză de 100 mg în zilele 1-5
 - **R-DHAP** (rituximab în doză de 375 mg/m² în ziua 0 sau 1, dexametazonă în doză de 40 mg în zilele 1-4, Ara-C în doză de 2 g/m² de două ori pe zi, la 12 ore, în ziua 2, cisplatină în doză de 100 mg/m² (alternativ, oxaliplatină în doză de 130 mg/m²) în ziua 1 și G-CSF 5 µg/kg din ziua 6 până la normalizarea numărului de leucocite (WBC))
- **Pentru tratamentul asociat cu R în LLC prima linie**
 - Rituximab 50 mg/m² IV, ziua 1, ciclul 2, apoi 325 mg/m² IV, ziua 2, ciclu 2 urmat de Rituximab 500 mg/m² IV, ziua 1, ciclurile 3-7
- **Pentru tratamentul asociat cu R în MW**
 - Rituximab administrat săptămânal în doză de 375 mg/m² timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 1-4**) urmat de o a doua cură de rituximab administrat săptămânal timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 17-20**) la un interval de 3 luni
- **Pentru tratamentul asociat cu BR:**
 - Doza de bendamustină este de 70 mg/m² administrată prin perfuzie IV timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 și 3, și în Ciclurile 2-6, în Zilele 1 și 2 timp de până la 6 cicluri.
 - Rituximab este administrat la o doză de 375 mg/m², în primul ciclu, Ziua 1, și la o doză de 500 mg/m² în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua 1.
- **Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:**
 - Doza de obinutuzumab este de 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 și 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărțită între ziua 1 (100 mg) și ziua 2 (900 mg)
- **Pentru tratamentul asociat cu venetoclax**
 - În tratamentul LLC, în asociere cu venetoclax, Ibrutinibum trebuie administrat în monoterapie timp de 3 cicluri (1 ciclu cuprinde 28 zile), urmat de 12 cicluri de Ibrutinibum plus venetoclax.
 - Venetoclax se administrează zilnic, începând cu doza de 20 mg timp de 1 săptămână, și continuând cu câte 1 săptămână cu doza de 50 mg, 100 mg și, respectiv, 200 mg, iar ulterior cu doza recomandată de 400 mg zilnic

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

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

Mod de administrare

Ibrutinibum trebuie administrat oral o dată pe zi cu un pahar cu apă la aproximativ aceeași ora în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mesteca. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie sparte sau mestecate. **NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.**

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină
- La pacienții tratați cu Ibrutinibum este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare
- La pacienții cu LLC, este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de titrare a dozei

Ajustarea dozelor

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

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

Evenimente adverse	Apariția toxicității	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Insuficiență cardiacă de grad 2	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
	A treia	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIBUM	
Aritmii cardiace de grad 3	Prima	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic*	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic*
	A doua	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIBUM	
Insuficiență cardiacă de grad 3 sau 4	Prima	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIBUM	
Aritmii cardiace de grad 4			

* Se evaluează raportul beneficiu-risc înainte de reluarea tratamentului

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

Evenimente adverse	Apariția toxicității	Modificarea dozei în LCM după recuperare	Modificarea dozei în LLC/MW după recuperare
Toxicități non-hematologice de grad 3 sau 4	Prima*	se reia administrarea cu doza de 560 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic
	A doua	se reia administrarea cu doza de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic
Neutropenie de grad 3 sau 4 cu infecție sau febră	A treia	se reia administrarea cu doza de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doza de 140 mg, zilnic
Toxicități hematologice de grad 4	A patra	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIBUM	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIBUM

* La reînceperea tratamentului, se reia administrarea cu aceeași doză sau cu o doză mai mică, pe baza evaluării raportului beneficiu-risc. Dacă toxicitatea reapare, se reduce doza zilnică cu 140 mg.

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

Interacțiuni medicamentoase

- Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea Ibrutinibum și trebuie evitate.
Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:
 - În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a Ibrutinibum (până la 7 zile sau mai puțin) sau reducerea dozei la 140 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
 - În cazul inhibitorilor moderați: reducerea dozei la 280 mg/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
- Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.
- Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scad concentrația plasmatică a Ibrutinibum. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului pentru lipsa eficacității.

Inductorii slabi pot fi utilizați concomitent cu Ibrutinibum cu condiția monitorizării pacienților pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Pentru Venetoclax- a se vedea protocolul terapeutic L01XX52

Perioada de tratament.

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

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (parametrii clinico-paraclinici și periodicitate)

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

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

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

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

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

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

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

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

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu Ibrutinibum se întrerupe:

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

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

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

- după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC / SLL tratați cu Ibrutinibum, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mmc}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.

- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu Ibrutinibum (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

VIII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

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

IX. PRESCRIPTORI

Medici cu specialitatea hematologie (sau, după caz, oncologie medicală).

Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog.”

7. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 322 cod (R03AL09): DCI BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 322 cod (R03AL09): DCI BECLOMETASONUM + FORMOTEROLUM + GLICOPIRONIU BROMIDUM

A. ASTM

I. Indicație terapeutică

Astmul care nu este controlat de administrarea unui tratament cu corticosteroid inhalator în doză medie-mare asociat cu un beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune, și care a prezentat minimum o exacerbare astmatică în ultimul an.

II. Diagnosticul de astm

Diagnostic de astm conform Ghidului român de management al astmului, Inițiativei Globale pentru Astm (GINA) și Ghidului Societății Respiratorii Europene pentru Diagnosticul Astmului, prin prezența simptomelor de astm și a minim unul dintre următoarele criterii:

- creșterea VEMS post-bronhodilatator (20-30 minute după administrarea a 400 mcg salbutamol inhalator) cu minimum 200 mL și minimum 12% din valoarea inițială
- variabilitatea PEF de minimum 20% în minimum 3 zile din 7 pe o durată de minimum 2 săptămâni
- fracția de oxid de azot în aerul expirat (FE_{NO}) de minim 50 părți per miliard
- test pozitiv de provocare la metacolină sau histamină (definit prin concentrația de histamină/metacolină < 8 mg/mL sau respectiv doza de metacolină < 200 mcg care determină scăderea VEMS cu 20% față de valoarea inițială)

Diagnosticul poate fi stabilit și anterior, dacă există documentația aferentă.

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos):

1. Vârsta peste 18 ani (adulți)
2. Diagnostic de astm documentat anterior (vezi punctul II)
3. Management al astmului optimizat de către medicul specialist care să includă:
 - a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză medie sau mare, conform recomandărilor GINA (vezi punctul 2 din anexa nr 1), în asociere cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune timp de minimum 3 luni
 - b. tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant
 - c. managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice, apnee în somn etc.) sau altor condiții (fumatul de țigarete);
4. Una sau mai multe exacerbări severe în ultimul an, apărută după minimum 3 luni de tratament conform punctului 3a) de mai sus.

IV. Criterii de excludere:

1. Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
2. Refuzul pacientului.
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopirioniu Bromidum 87µg / 5µg / 9µg, 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare. Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni (vezi monitorizare).

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, gradului de control al astmului (inclusiv prin chestionare de tipul Asthma Control Test și Asthma Control Questionnaire - vezi punctul 3 din anexa nr 1), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie).

Monitorizarea efectelor adverse este de asemenea necesară.

Ajustarea tratamentului anti-astmatic se face la fiecare 3 luni conform recomandărilor internaționale (Inițiativa Globală pentru Astm, GINA). În cazul obținerii unui control bun al astmului, cu absența exacerbărilor în ultimul an, se poate coborî o treaptă terapeutică, respectiv trecerea pe o combinație dublă CSI/BADLA în doze similare.

VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse sau a absenței beneficiului.
3. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul conform recomandărilor internaționale de reducere a tratamentului în cazul obținerii controlului astmului.

În toate cazurile se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă CSI/BADLA în doze corespunzătoare pentru a evita pierderea controlului astmului și apariția exacerbărilor.

VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie, alergologie și imunologie clinică sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.”

ANEXA NR. 1

1. Definiții și abrevieri

Exacerbarea astmatică este definită prin agravarea simptomelor de astm dincolo de nivelul obișnuit, și care necesită o modificare a tratamentului anti-astmatic.

Exacerbarea astmatică severă este definită printr-una din următoarele:

- cură de corticoterapie sistemică
- prezentare de urgență la UPU
- spitalizare de urgență

CSI = corticosteroid inhalator

BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune ACT = Asthma Control Test

ACQ = Asthma Control Questionnaire

2. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori GINA 2025

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doza măsurată)		
	Mică	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (pMDI, particule standard, HFA)	200-500	>500-1000	>1000
Beclometazonă dipropionat (pMDI sau DPI, particule extrafine, HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonidă (DPI sau pMDI, particule standard, HFA)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonidă (pMDI, particule extrafine, HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticazonă furoat (DPI)	100		200
Fluticazonă propionat (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticazonă propionat (pMDI, particule standard, HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometazonă furoat (DPI)	Depinde de dispozitivul DPI – consultați informațiile despre produs		
Mometazonă furoat (pMDI, standard particle, HFA)	200-400		>400

3. Chestionare folosite pentru măsurarea controlului astmului

a. Testul de Control al Astmului (Asthma Control Test, ACT™)

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

Scorul este calculat prin însumarea scorurilor pentru fiecare dintre cele 5 întrebări., fiind astfel între 5 și 25 de puncte. Un scor mai mic de 20 de puncte este considerat astm necontrolat.

b. Chestionarul de Control al Astmului (ACQ-6®)

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

Scorul total este calculat prin media scorurilor individuale la cele 6 întrebări. Un scor mai mare sau egal cu 1,5 este considerat astm necontrolat.

B. Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC)

I. Indicație terapeutică

Bronhopneumopatie Obstructivă Cronică (BPOC) cu răspuns insuficient la tratamentul combinat cu CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA

II. Diagnosticul

Diagnostic de BPOC conform GOLD

- Vârsta peste 18 ani (de obicei > 40 ani)
- Spirometrie cu disfuncție ventilatorie obstructivă definită prin raport VEMS/CV post-bronhodilatator < 0,7 sau < limita inferioară a normalului conform standardului GLI
- Prezența a cel puțin unui factor de risc pentru apariția BPOC: fumat de țigarete (de obicei peste 20 pachete-an), expunere profesională la pulberi/gaze, poluare de interior prin arderea de biomasă, deficit de alfa-1 antitripsină. În cazuri excepționale, diagnosticul de BPOC poate fi stabilit și în absența unui factor de risc mai sus menționat.
- Simptome respiratorii (dispnee) prezente
- Absența criteriilor de astm ca boală dominantă

III. Criterii de includere (toate cele de mai jos)

1. Vârsta > 18 ani (de obicei > 40 ani)
2. Diagnostic de BPOC conform criteriilor de mai sus
3. Sub tratament cu o terapie inhalatorie duală: corticosteroid inhalator / beta2-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune (CSI/BADLA) sau anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune / beta2-agonist cu durată lungă de acțiune (AMDLA/BADLA) (vezi criteriul 5 pentru durata tratamentului cu o terapie inhalatorie duală)
4. Tehnică inhalatorie corectă și aderență bună la tratament
5. Criteriu de boală necontrolată (unul din):
 - a. Dispnee persistentă (MMRC > 1 sau CAT > 10 – vezi punctul 2 din Anexa 2) sub tratament cu o combinație CSI/BADLA după minim 3 luni de la debutul tratamentului
 - b. 2 exacerbări moderate sau 1 exacerbare cu spitalizare în ultimul an, apărute sub tratament cu o combinație CSI/BADLA sau AMDLA/BADLA, DUPĂ minimum 3 luni de la debutul acestui tratament

IV. Criterii de excludere

1. Intoleranță la oricare din substanțele active sau la excipienți
2. Refuzul pacientului
3. În cazul sarcinii și alăptării există o contraindicație relativă, fiind necesară evaluarea individuală a raportului risc-beneficiu

V. Tratament

Beclometasonum + Formoterolum + Glicopirioniu Bromidum 87μg / 5μg / 9μg 2 doze x 2/zi pe cale inhalatorie.

Durata tratamentului este pe termen lung, în funcție de eficacitate (reducerea dispneei și a numărului de exacerbări) și de efectele secundare.

VI. Monitorizarea tratamentului

Monitorizarea pacientului se face inițial la 1-3 luni de la debutul tratamentului și ulterior la intervale alese de medicul specialist, cel puțin anual. Monitorizarea constă în evaluarea aderenței la tratament, tehnicii inhalatorii, intensității simptomelor (în special dispneea), frecvenței și severității exacerbărilor și a funcției pulmonare (prin spirometrie). Evaluarea toleranței la efort prin testul de mers de 6 minute poate constitui un element suplimentar de monitorizare. Monitorizarea efectelor adverse este necesară, și mai ales a pneumoniei, cunoscut ca efect advers al corticosteroizilor inhalatori în BPOC.

VII. Întreruperea tratamentului

1. Decizia pacientului de a întrerupe tratamentul
2. Decizia medicului de a întrerupe tratamentul datorită reacțiilor adverse (de ex. apariția pneumoniei sub tratament), sau a absenței beneficiului.

În ambele cazuri se recomandă continuarea tratamentului cu o combinație dublă (AMDLA/BADLA sau CSI/BADLA în funcție de caracteristicile pacientului) pentru a evita agravarea dispneei și apariția exacerbărilor.

VIII. Contraindicații

Intoleranța la oricare din componentele medicației (substanțe active sau excipienți)

IX. Medici prescriptori

Tratamentul este inițiat de medicul cu specialitatea pneumologie sau medicină internă și poate fi continuat și de către medicul de familie în dozele și pe durata recomandată de către medicul specialist în scrisoarea medicală.

ANEXA NR. 2

1. Definiții și abrevieri

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este o boală frecventă, ce poate fi prevenită și tratată, și care este caracterizată prin simptome respiratorii persistente și limitarea fluxului aerian. Aceste manifestări sunt datorate anomaliilor căilor aeriene și alveolelor de obicei cauzate de expunere semnificativă la particule sau gaze nocive, și modificate de factori ai gazdei, inclusiv anomalii de dezvoltare a plămânilor. Comorbiditățile semnificative pot avea un impact asupra morbidității și mortalității asociate BPOC.

Exacerbarea BPOC este definită ca agravarea simptomelor respiratorii dincolo de nivelul obișnuit care necesită administrarea unui tratament suplimentar.

Exacerbarea BPOC este definită ca fiind:

- moderată dacă necesită administrarea unui corticosteroid oral și/sau a unui antibiotic
- severă dacă rezultă în spitalizare, prezentare de urgență la Unitatea de Primiri Urgențe sau la medic

BPOC = Bronhopneumopatie obstructivă cronică

CSI = corticosteroid inhalator

BADLA = beta-agonist inhalator cu durată lungă de acțiune

AMDLA = anti-muscarinic inhalator cu durată lungă de acțiune

GLI = Global Lung Initiative, Inițiativa Pulmonară Globală

mMRC = modified Medical Research Council

CAT = COPD Assessment Test, Testul de evaluare a BPOC

2. Scale

A. Scala mMRC pentru măsurarea dispneei

Grad	Descriere
0	Am respirație grea doar la efort mare
1	Am respirație grea când mă grăbesc pe teren plat sau când urc o pantă lină
2	Merg mai încet decât alți oameni de vârsta mea pe teren plat datorită respirației grele, sau trebuie să mă opresc din cauza respirației grele când merg pe teren plat în ritmul meu
3	Mă opresc din cauza respirației grele după ce merg aproximativ 100 de metri sau câteva minute pe teren plat
4	Respirația grea nu îmi permite să ies din casă, sau am respirație grea când mă îmbrac sau mă dezbrac

Pacientul trebuie să aleagă varianta care se potrivește cel mai bine situației sale. Unii pacienți folosesc diferiți termeni pentru respirație grea: respirație îngreunată, respirație dificilă, sufocare, oboseală etc.

B. Scala CAT pentru evaluarea simptomelor în BPOC

Pentru fiecare întrebare se marchează cu X cifra care descrie cel mai bine starea dumneavoastră			
EXEMPLU: Mă simt foarte bine		EXEMPLU: Mă simt foarte rău	SCOR
Nu tușesc niciodată	0 1 2 3 4 5	Pieptul meu este plin de mucus/secreții	
Nu am secreții/mucus	0 1 2 3 4 5	Imi simt pieptul foarte încărcat	
Nu imi simt pieptul încărcat deloc	0 1 2 3 4 5	Obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	
Nu obolesc atunci când urc o pantă sau urc scarile	0 1 2 3 4 5	Mă simt foarte limitat în desfășurarea activităților casnice	
Nu sunt deloc limitat în desfășurarea activităților	0 1 2 3 4 5	Nu mă simt încrezător să plec de acasă din cauza	
Sunt încrezător să plec de acasă în ciuda condiției mele	0 1 2 3 4 5	Nu pot dormi din cauza condiției mele pulmonare	
Am multă energie	0 1 2 3 4 5	Nu am energie deloc	
Scorul Total			

Scorul total se calculează prin însumarea scorurilor individuale pentru fiecare item.”

8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 332, cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 332, cod (L01EL02): DCI ACALABRUTINIBUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

1. Leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celulă mică (*small lymphocytic lymphoma - SLL*) :

- Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma – SLL*) netratate anterior care prezintă mutații și pentru cei fără mutații și neeligibili pentru regimul pe bază de Fludarabină.
- Acalabrutinibum în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma – SLL*) cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară, cu sau fără mutații.
- Acalabrutinibum în asociere cu Venetoclax* cu sau fără obinutuzumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) / Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma – SLL*) netratate anterior

2. Limfomul cu celule de manta (LCM):

- Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cu celule de manta (LCM) netratat anterior și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

1. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (*small lymphocytic lymphoma – SLL*):

- ca tratament de primă linie:
 - în monoterapie la pacienții care prezintă mutații/deleții;
 - în monoterapie la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină**;
 - în asociere cu obinutuzumab la pacienții care prezintă mutații/deleții;
 - în asociere cu obinutuzumab la pacienții fără mutații/deleții și neeligibili pentru regimul pe bază de fludarabină**.
 - în asociere cu Venetoclax*
 - în asociere cu Venetoclax și obinutuzumab*

* pacienții adulți cu LLC netratati anterior care sunt în tratament cu Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab de maxim trei luni, pot beneficia de combinația cu Venetoclax cu sau fără obinutuzumab dacă se considera necesar conform modului de administrare din RCP

** inclusiv pacienți cu status IGHV nemutat

- pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie, inclusiv la pacienți care prezintă intoleranță la inhibitori BTK

2. Pacienții adulți (peste 18 ani) cu limfom cu celule de manta (LCM):

- ca tratament de primă linie:
 - Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab (BR) la pacienții care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem (TACS)

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- sarcină¹ ;
- alăptarea;
- insuficiență hepatică severă clasa Child Pugh C.

¹ Criteriu relativ de excludere, doar după o analiză atentă beneficiu-risc; Acalabrutinibum nu trebuie utilizat pe durata sarcinii decât dacă starea clinică a femeii impune tratamentul cu acalabrutinib

IV. TRATAMENT:

Forma de prezentare

Comprimat filmat, concentrație 100 mg

Doze

Doza de Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu alte medicamente este de 100 mg de Acalabrutinibum de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 200 mg).

Intervalul de administrare a dozelor este de aproximativ 12 ore.

Leucemie limfocitară cronică (LLC)/ Limfom limfocitic cu celula mica (SLL)

Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab

Tratamentul cu Acalabrutinibum în monoterapie sau în asociere cu obinutuzumab trebuie continuat până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile.

Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab: Acalabrutinibum în doză de 100 mg a fost administrat de două ori pe zi începând din ziua 1 a ciclului 1, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Obinutuzumab a fost administrat începând din ziua 1 a ciclului 2 timp de maximum 6 cicluri de tratament. Obinutuzumab 1000 mg a fost administrat în zilele 1 și 2 (100 mg în ziua 1 și 900 mg în ziua 2), 8 și 15 ale ciclului 2, iar ulterior în doză de 1000 mg în ziua 1 a ciclurilor 3-7. Fiecare ciclu a avut 28 de zile.

Acalabrutinibum în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab

Tratamentul cu Acalabrutinibum în asociere cu venetoclax cu sau fără obinutuzumab se administrează până la progresia bolii, până la apariția toxicității inacceptabile sau până la finalizarea a 14 cicluri de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile).

Acalabrutinibum trebuie administrat în ziua 1 a primului ciclu, pentru un număr total de 14 cicluri de tratament. Venetoclax trebuie administrat în ziua 1 a ciclului 3, pentru un număr total de 12 cicluri, inițial în doză de 20 mg, care este crescută săptămânal la 50 mg, 100 mg, 200 mg și, la final, 400 mg.

Atunci când Acalabrutinibum este administrat în asociere cu venetoclax și obinutuzumab, obinutuzumab trebuie administrat în doză de 100 mg în ziua 1 a ciclului 2, urmat de o doză de 900 mg care poate fi administrată în ziua 1 sau 2. Obinutuzumab trebuie administrat în doză de 1000 mg în zilele 8 și 15 ale ciclului 2, urmat de 1000 mg în ziua 1 începând cu ciclul 3 până la ciclul 7. Obinutuzumab se administrează pentru un număr total de 6 cicluri.

Limfom cu celule de manta (LCM)

Acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab

Acalabrutinibum se administrează în ziua 1 a ciclului 1 de tratament (fiecare ciclu are 28 de zile) până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Bendamustina în doze de 90 mg/m² se administrează în zilele 1 și 2 ale fiecărui ciclu, pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. În ziua 1 a fiecărui ciclu se administrează rituximab în doze de 375 mg/m², pentru un număr total de 6 cicluri de tratament. Pacienții care au obținut răspuns (răspuns parțial [RP] sau răspuns complet [RC]) după primele 6 cicluri de tratament pot să primească tratament de menținere cu rituximab în doze de 375 mg/m² în ziua 1 a fiecărui al doilea ciclu și pentru maxim 12 doze suplimentare, începând cu ciclul 8 până la ciclul 30 de tratament.

Mod de administrare

Acalabrutinibum este indicat pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, la aproximativ același moment în fiecare zi, împreună cu sau fără alimente. Comprimatele nu trebuie mestecate, sfărâmate, dizolvate sau divizate.

Ajustarea dozelor

- Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (vârsta ≥ 65 ani).
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance al creatininei mai mare de 30 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) se va administra Acalabrutinibum numai dacă beneficiile tratamentul depășesc riscurile și acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor de toxicitate.
- Nu există recomandări privind ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa Child-Pugh A, Child-Pugh B).

Recomandările privind modificarea dozelor de Acalabrutinibum în cazul reacțiilor adverse de grad ≥ 3 sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1. Ajustări recomandate ale dozelor în caz de reacții adverse*

Reacție adversă	Apariția reacției adverse	Modificarea dozei (doza de început = 100 mg la intervale aproximative de 12 ore)
Trombocitopenie de gradul 3 cu sângerare, Trombocitopenie de gradul 4	Prima și a doua	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum în doze de 100 mg la intervale de aproximativ 12 ore.

Sau Neutropenie de gradul 4 care persistă mai mult de 7 zile	A treia	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la gradul 1 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum în doze de 100 mg o dată pe zi.
Toxicități non-hematologice de gradul 3 sau mai severe	A patra	Se va întrerupe definitiv tratamentul cu acalabrutinibum.

* Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versiunea 4.03.

Tabelul 2. Recomandări privind ajustarea dozelor în cazul reacțiilor adverse de grad ≥ 3 * la pacienții tratați cu acalabrutinibum în asociere cu bendamustină și rituximab

Reacție adversă	Modificarea dozei de bendamustină [†]	Modificarea dozei de acalabrutinibum
Neutropenie	În cazul neutropeniei de grad 3 sau 4 [‡] se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum dacă neutropenia de grad 4 durează mai mult de 7 zile. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic, (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Trombocitopenie	În cazul trombocitopeniei de grad 3 sau 4: se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum în cazul apariției trombocitopeniei de grad 3 cu sângerare semnificativă sau trombocitopeniei de grad 4. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] În cazul apariției celei de-a treia reacții adverse de trombocitopenie cu sângerare semnificativă se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum. Se va întrerupe definitiv administrarea a acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.
Altă toxicitate hematologică de grad 4 [§] sau toxicitate de grad 3 care nu poate fi tratată	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad ≤ 2 sau la valorile inițiale, se poate relua administrarea acalabrutinibum cu doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a patra apariție a reacției adverse.

Toxicitate nonhematologică de grad 3 sau mai mare	Se va întrerupe administrarea bendamustinei. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad 1 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea bendamustinei în doze de 70 mg/m ² . Se va întrerupe definitiv administrarea bendamustinei dacă sunt necesare reduceri suplimentare ale dozelor.	Se va întrerupe administrarea acalabrutinibum. Odată ce toxicitatea s-a remis la grad 2 sau la valorile inițiale, se va relua administrarea acalabrutinibum în doza de inițiere (la prima apariție a reacției adverse) sau cu frecvență redusă în doză de 100 mg zilnic (la a doua sau a treia apariție a reacției adverse). [¶] Se va întrerupe definitiv administrarea acalabrutinibum la a treia apariție a reacției adverse.
---	---	---

*Reacțiile adverse au fost clasificate pe grade de severitate conform Criteriilor de terminologie comună pentru evenimentele adverse ale Institutului Național Oncologic (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) versiunea 4.03.

†În cazul în care nu au fost prezentate anumite toxicități în acest tabel, vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului bendamustină.

‡Se va lua în considerare administrarea factorilor de creștere mieloizi înainte de ajustarea dozelor de bendamustină.

§Limfopenia de grad 4 este o reacție adversă așteptată în urma administrării tratamentului cu bendamustină și rituximab. Pot fi efectuate modificări ale dozelor doar dacă medicul investigator consideră aceste modificări ca fiind importante clinic, precum în cazul apariției infecțiilor recurente.

¶ Dozele pot fi crescute la valorile inițiale conform deciziei medicului investigator dacă pacientul tolerează doze reduse pentru ≥ 4 săptămâni.

Pentru informații suplimentare privind tratamentul toxicităților vă rugăm să consultați rezumatul caracteristicilor produsului fiecărui medicament administrat în asociere cu Acalabrutinibum.

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic:

- după inițierea tratamentului, la unii dintre pacienții cu LLC tratați cu inhibitori de Bruton tirozin-kinază, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mmc}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei;
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - nu trebuie administrați concomitent cu Acalabrutinibum;
- În cazul unei intervenții chirurgicale, trebuie analizate beneficiile și riscurile întreruperii tratamentului cu Acalabrutinibum timp de cel puțin 3 zile înainte și după intervenție;
- Risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
 - testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului;
 - la pacienții cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice;
 - monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerelor cutanate și sfătuiți să se protejeze de expunerea la soare;
- La pacienții care dezvoltă fibrilație atrială în timpul tratamentului cu Acalabrutinibum, trebuie

luată în considerare o evaluare detaliată a riscului de afecțiuni tromboembolice. La pacienții cu risc înalt de afecțiuni tromboembolice, trebuie avut în vedere tratamentul strict controlat cu anticoagulate și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice decât Acalabrutinibum.

- Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să nu rămână însărcinate pe durata tratamentului cu Acalabrutinibum.
- Mamele aflate în perioada de alăptare sunt sfătuite să nu alăpteze pe durata tratamentului cu Acalabrutinibum și timp de încă 2 zile după administrarea ultimei doze.
- Utilizarea concomitentă a sunătorii trebuie evitată deoarece poate scădea în mod imprevedibil concentrațiile plasmatice de Acalabrutinibum.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI ȘI PERIODICITATE)

- Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febră și infecții, sângerare) sau non-hematologică;
- Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electroliților, EKG; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului;
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz;
- Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liză tumorală;
- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

Eficiența tratamentului cu Acalabrutinibum în LLC și LCM se apreciază pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshop on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

- criterii hematologice: dispariția/reducerea limfocitozei din măduvă/sânge periferic, corectarea anemiei și trombopeniei, și
- clinic: reducerea/dispariția adenopatiilor periferice și organomegaliilor, a semnelor generale.

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu Acalabrutinibum se întrerupe:

- când apare progresia bolii sub tratament și se pierde beneficiul clinic;
- când apare toxicitate inacceptabilă sau toxicitatea persistă după două scăderi succesive de doză;
- sarcină².

² După o analiză atentă beneficiu-risc

VIII. PRESCRIPTORI

Medici cu specialitatea hematologie (sau, după caz, oncologie medicală).

9. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 335 cod (N02CD02) se abrogă.

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

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

I. Indicație

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

II. Criterii de includere:

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

III. Criterii de excludere:

- miastenia gravis forma oculară clasificare MGFA I
- lipsă anticorpi anti-receptor acetilcolină (AChR)
- tratament cu imunoglobuline umane cu administrare intravenoasă sau schimb plasmatic/plasmafereză în ultima lună

lipsa unui tratament convențional anterior administrării terapiei cu Efgartigimodum Alfa

– .

IV. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică

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

Doze:

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

Forme de prezentare :

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

Formula injectabilă: Efgartigimodum Alfa 1000 mg soluție injectabilă.

Fiecare flacon conține Efgartigimodum Alfa 1000 mg în 5,6 ml (180 mg/ml).

Formula intravenoasă.

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

La pacienții cu o greutate de 120 kg sau mai mare, doza recomandată este de 1200 mg (3 flacoane) pe perfuzie

Formula injectabilă.

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

Doza recomandată este de 1000 mg care va fi administrată subcutanat în cicluri de injectare o dată pe săptămână timp de 4 săptămâni. Tratamentele ulterioare trebuie administrate conform evaluării clinice. Frecvența ciclurilor de tratament poate varia în funcție de pacient.

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

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

Doză omisă

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

Efgartigimodum Alfa – Mod de administrare

Forme de prezentare :

Formula intravenoasă: Efgartigimodum Alfa 20 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Fiecare flacon de 20 ml conține Efgartigimodum Alfa 400 mg (20 mg/ml).

Formula injectabilă: Efgartigimodum Alfa 1000 mg soluție injectabilă.

Fiecare flacon conține Efgartigimodum Alfa 1000 mg în 5,6 ml (180 mg/ml).

Formula intravenoasă.

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

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

Folosind formula din tabelul de mai jos, se calculează doza de Efgartigimodum Alfa necesară, în funcție de greutatea corporală a pacientului la doza recomandată de 10 mg/kg. Pentru pacienții care cântăresc peste 120 kg, folosiți o greutate corporală de 120 kg pentru a calcula doza. Doza totală maximă pe perfuzie este 1200 mg. Fiecare flacon conține 400 mg de Efgartigimodum Alfa la o concentrație de 20 mg/ml.

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

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

Diluare:

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

Administrare:

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

Formula injectabilă.

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

După scoaterea fiolei din frigider, așteptați cel puțin 15 minute înainte de injectare pentru a permite soluției să ajungă la temperatura camerei. Folosiți tehnica aseptică la prepararea și administrarea soluției de medicament. Nu scuturați fiola.

Soluția pentru injecție poate fi administrată folosind o seringă din polipropilenă, ace de transfer din oțel inoxidabil și set de perfuzie cu aripioare din clorură de polivinil, cu un volum de amorsare maxim de 0,4 ml.

Extrageți întregul conținut de soluție de Efgartigimodum Alfa din fiolă folosind un ac de transfer. Schimbați acul de pe seringă cu cel de pe setul de perfuzie cu aripioare. Înainte de administrare, volumul din seringă trebuie ajustat la 5,6 ml.

În timpul administrării inițiale cu Efgartigimodum Alfa, tratamentul corespunzător pentru reacții legate de injecție și hipersensibilitate trebuie să fie ușor accesibil. Locurile de injectare recomandate (abdomen) trebuie să fie în rotație, iar injecțiile nu trebuie administrate niciodată în alunițe, cicatrici sau zone în care pielea este sensibilă, învinețită, roșie sau tare. Volumul de 5,6 ml trebuie injectat în decurs de 30 până la 90 de secunde. Injecția poate fi încetinită dacă pacientul se confruntă cu disconfort.

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

Categorii speciale de pacienți

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

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

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

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

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții:

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

Imunizări:

Toate vaccinurile trebuie administrate conform programelor de vaccinare.

Pentru pacienții tratați cu Efgartigimodum Alfa, nu se recomandă, în general, vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu vaccinuri vii atenuate. În cazul în care este necesară vaccinarea cu vaccinuri vii sau cu

vaccinuri vii atenuate, aceste vaccinuri trebuie administrate la cel puțin 4 săptămâni înainte de tratament și la cel puțin 2 săptămâni după ultima doză de Efgartigimodum Alfa.

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

Tratamentele cu imunosupresoare și anticolinesterazice

La reducerea dozelor sau întreruperea tratamentelor cu imunosupresoare, glucocorticoizi și anticolinesterazice, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne de exacerbare a bolii.

Reducerea dozelor de glucocorticoizi administrate concomitent cu Efgartigimodum Alfa trebuie realizată gradual, într-un mod individualizat, în funcție de răspunsul clinic al pacientului. Ritmul de scădere trebuie ajustat în funcție de: durata tratamentului anterior cu glucocorticoizi, doza zilnică recomandată, riscul de insuficiență suprarenală.

Tratamentul cu Efgartigimodum alfa la pacienții cu MGFA Clasa -V (adică criză miastenică), definită

ca intubare cu sau fără ventilare mecanică, cu excepția unităților de îngrijire postoperatorie, nu a fost studiat. Trebuie luată în considerare secvența de inițiere a tratamentului între tratamentele stabilite pentru criza MG și Efgartigimodum Alfa, și potențialele lor interacțiuni.

Reacții legate de injecție și reacții de hipersensibilitate:

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

Formula intravenoasă.

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

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

Formula injectabilă.

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

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

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

VI. Monitorizarea tratamentului:

Formula intravenoasă.

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

Formula injectabilă.

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

Interacțiuni cu alte medicamente

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

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

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

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacient necompliant la evaluările periodice
- Decizia pacientului de renunțare la tratament
- Întreruperea din cauza reacțiilor adverse
- Pacienții nu prezintă răspuns pozitiv la tratament pe parcursul a cel puțin 3 cicluri de tratament consecutive

Se consideră răspuns pozitiv la tratament dacă se constată:

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

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

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

VIII. Prescriptori:

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

După inițierea tratamentului în spital (ciclul 1), continuarea acestuia se poate face de către medicii din specialitatea neurologie din teritoriu în baza scrisorii medicale sau a biletului de ieșire, (în ambulatoriu de specialitate sau secție/compartiment Neurologie, în funcție de starea pacientului).

Recomandarea pentru inițierea tratamentului se face după evaluarea pacientului și a dosarului acestuia și confirmarea diagnosticului.

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

DOSARUL DE INIȚIERE A TRATAMENTULUI trebuie să cuprindă următoarele documente:

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

11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 391, cod (N03AX2): DCI CANNABIDIOLUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 391, cod (N03AX2): DCI CANNABIDIOLUM

I. Indicații terapeutice (face obiectul unui contract cost volum):

- Tratament de adăugare în caz de crize epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG) sau cu sindromul Dravet (SD), în asociere cu clobazam, la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste. *Aceste indicații se codifică la prescriere prin codul 373 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*
- Tratament de adăugare în caz de crize epileptice asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST), la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste. *Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație se codifica la prescriere prin codul 858 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).*

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

1. Criterii de includere

- pacienti adulti si copii cu vârsta de 2 ani și peste cu crize epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut (SLG) sau cu sindromul Dravet (SD), rezistente la medicamente anticonvulsivante, în asociere cu clobazam,
- pacienti adulti si copii cu vârsta de 2 ani și peste cu crize epileptice asociate cu complexul sclerozei tuberoase (CST), rezistente la medicamente anticonvulsivante

2. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienții cu valori serice ale transaminazelor hepatice de 3 ori mai mari decât limita superioară a valorilor normale (LSVN) și cu bilirubinemie de 2 ori mai mare decât LSVN.
- pacienți cu tulburări cardiovasculare semnificative

III. Tratament

Condiționare: solutie orala 100 mg/ml

Doza terapeutică si mod de administrare

Tratamentul cu Cannabidiolum trebuie inițiat și supravegheat de către medicii cu experiență în tratarea epilepsiei.

Doze

Pentru SLG și SD

Doza inițială recomandată de Cannabidiolum este de 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi), timp de o săptămână. După o săptămână, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 5 mg/kg, de două ori pe zi (10 mg/kg/zi). În funcție de răspunsul clinic individual și de toleranță, fiecare doză poate fi crescută ulterior în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg, cu administrare de două

ori pe zi (5 mg/kg/zi), până la o doză maximă recomandată de 10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg/zi).

Orice creșteri ale dozelor de peste 10 mg/kg/zi, până la doza maximă recomandată de 20 mg/kg/zi, trebuie efectuate luându-se în considerare raportul individual beneficiu/risc și cu respectarea schemei complete de monitorizare (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Pentru CST

Doza inițială recomandată de Cannabidiolum este de 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi), timp de o săptămână. După o săptămână, doza trebuie crescută la o doză de 5 mg/kg, de două ori pe zi (10 mg/kg/zi) și trebuie evaluate răspunsul clinic și toleranța. În funcție de răspunsul clinic individual și de toleranță, fiecare doză poate fi crescută ulterior în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg, cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi), până la o doză maximă recomandată de 12,5 mg/kg de două ori pe zi (25 mg/kg/zi).

Orice creșteri ale dozelor de peste 10 mg/kg/zi, până la doza maximă recomandată de 25 mg/kg/zi, trebuie efectuate luându-se în considerare raportul individual beneficiu/risc și cu respectarea schemei complete de monitorizare (vezi „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”).

Recomandările privind doza pentru SLG, SD și CST sunt prezentate rezumativ în tabelul următor:

Tabelul 1: Recomandări privind doza

SLG / SD / CST		
Doza inițială – săptămâna 1	2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi)	
A doua săptămână	Doză de întreținere 5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi)	5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi)
Stabilire treptată ulterioară, după caz (creștere în trepte)	Creștere în trepte săptămânale a câte 2,5 mg/kg cu administrare de două ori pe zi (5 mg/kg/zi)	
Doza maximă recomandată	10 mg/kg de două ori pe zi (20 mg/kg/zi)	12,5 mg/kg de două ori pe zi (25 mg/kg/zi)

Fiecare cutie de Cannabidiolum este furnizată împreună cu:

- Două seringi de 1 ml, cu gradații la fiecare 0,05 ml (fiecare gradație de 0,05 ml corespunde cu 5 mg Cannabidiolum)
- Două seringi de 5 ml, cu gradații la fiecare 0,1 ml (fiecare gradație de 0,1 ml corespunde cu 10 mg Cannabidiolum)

Dacă doza calculată este de 100 mg (1 ml) sau mai mică, trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mai mică, de 1 ml.

Dacă doza calculată este depășește 100 mg (1 ml), trebuie utilizată seringă pentru administrare orală mai mare, de 5 ml.

Doza calculată trebuie rotunjită la cea mai apropiată valoare gradată.

Perioada de tratament

Ajustare doze

Pentru a gestiona posibilele interacțiuni cu alte medicamente și necesitatea ajustărilor specifice ale dozelor de Cannabidiolum sau ale medicamentelor administrate concomitent, schema terapeutică trebuie evaluată de un medic cu experiență în tratarea pacienților care utilizează concomitent medicamente antiepileptice (MAE) (vezi secțiunile „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare” și „Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune”).

Doze omise

În cazul omiterii uneia sau mai multor doze, dozele omise nu trebuie compensate. Administrarea trebuie reluată conform schemei de tratament existente. În cazul omiterii dozelor mai mult de 7 zile, trebuie efectuată stabilirea treptată a dozei până la doza terapeutică.

Precauții speciale pentru utilizare

Vârstnici

Studiile clinice efectuate cu Cannabidiolum în tratamentul SLG, SD și CST nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta peste 55 ani pentru a se putea stabili dacă aceștia răspund sau nu în mod diferit față de pacienții mai tineri.

În general, alegerea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie efectuată cu prudență, începând de regulă cu cea mai mică valoare din intervalul de doze, ținând cont de frecvența mai mare a reducerii funcțiilor hepatice, renale sau cardiace, precum și de comorbidități sau de alte tratamente administrate concomitent.

Insuficiență renală

Cannabidiolum poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, fără ajustarea dozei. Nu există experiență la pacienți cu boală renală în stadiu terminal. Nu se cunoaște în ce măsură Cannabidiolum este dializabil.

Insuficiență hepatică

Cannabidiolum nu necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh).

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) sau severă (clasa C Child-Pugh). Se recomandă administrarea unei doze inițiale mai reduse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă. Stabilirea treptată a dozei trebuie efectuată după cum se detaliază în tabelul de mai jos.

Copii și adolescenți cu SLG și SD

Cannabidiolum nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 6 luni. Siguranța și eficacitatea Cannabidiolum la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Cu CST

Cannabidiolum nu prezintă utilizare relevantă la copii cu vârsta sub 1 lună. Siguranța și eficacitatea Cannabidiolum la copii cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 2 ani nu au fost încă stabilite.

Tabelul 2: Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Insuficiență hepatică	Doza inițială Pentru SLG, SD și CST	Doza de întreținere Pentru SLG și SD	A doua săptămână Pentru CST	Doza maximă recomandată Pentru SLG și SD	Doza maximă recomandată Pentru CST
Moderată	1,25 mg/kg de două ori pe zi (2,5 mg/kg/zi)	2,5 mg/kg de două ori pe zi (5 mg/kg/zi)	5 mg/kg de două ori pe zi (10 mg/kg/zi)		6,25 mg/kg de două ori pe zi (12,5 mg/kg/zi)
Severă	0,5 mg/kg de două ori pe zi (1 mg/kg/zi)	1 mg/kg de două ori pe zi (2 mg/kg/zi)	2 mg/kg de două ori pe zi (4 mg/kg/zi)*		2,5 mg/kg de două ori pe zi (5 mg/kg/zi)*

Administrare orală

Alimentele pot crește concentrațiile plasmatice de Cannabidiolum și, prin urmare, acesta trebuie administrat cu consecvență cu sau fără alimente, inclusiv cu dieta ketogenă. Atunci când este administrat împreună cu alimente, trebuie avută în vedere o compoziție similară a alimentelor, dacă este posibil.

Se recomandă administrarea orală; cu toate acestea, dacă este necesar, sonda nazogastrică și gastrostoma pot reprezenta moduri acceptabile de administrare enterală.

Pot fi utilizate sonde nazogastrice fabricate din silicon cu lungimea de peste 50 cm, dar nu mai mare de 125 cm și cu diametrul de peste 5 FR, dar nu mai mare de 12 FR. Trebuie evitate sondele nazogastrice fabricate din silicon cu lungimea de 50 cm sau mai mică și cu diametrul de 5 FR sau mai mic. Pot fi utilizate sonde gastrice fabricate din silicon cu lungimea de 0,8-4 cm și cu diametrul de 12 FR-24 FR. Nu trebuie utilizate sonde fabricate din policlorură de vinil și poliuretan.

După administrare, sonda nazogastrică trebuie spălată cel puțin o dată cu apă la temperatura camerei. Dacă se administrează mai mult de un medicament, sonda trebuie spălată după fiecare medicament. Se recomandă ca volumul de spălare să fie de aproximativ 5 ori mai mare decât volumul de amorsare al sondei (cu minim 3 ml pentru sondele cele mai scurte/cele mai înguste și maxim 20 ml pentru sondele cele mai lungi/cele mai largi). Poate fi necesară modificarea volumului de spălare la pacienții cu restricție de lichide.

Sondele nazogastrice cu conexiuni ENFit® necesită utilizarea unor seringi compatibile ENFit și a unor adaptoare pentru flacoane. Pentru a maximiza precizia dozei, pentru dozele ≤ 1 ml trebuie utilizate seringi de 1 ml.

Afecțiune hepatocelulară

Cannabidiolum poate determina creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice (alaninaminotransferază [ALT] și/sau aspartataminotransferază [AST]), dependente de doză. Creșterile survin de regulă în primele două luni de la inițierea tratamentului; cu toate acestea, au existat cazuri observate pe o perioadă de până la 18 luni după inițierea tratamentului, mai ales la pacienții care utilizau concomitent valproat.

În studiile clinice, majoritatea creșterilor valorilor serice ale ALT au survenit la pacienți care utilizau concomitent valproat. De asemenea, utilizarea concomitentă de clobazam a crescut incidența valorilor crescute ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice, deși într-o măsură mai mică decât în cazul utilizării concomitente cu valproat. Trebuie avută în vedere întreruperea administrării sau ajustarea dozelor de valproat sau ajustarea dozelor de clobazam în cazul în care survin creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice.

Creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice s-au remis în aproximativ două treimi din cazuri la oprirea administrării Cannabidiolum sau la reducerea dozei de Cannabidiolum și/sau de valproat administrat concomitent. În aproximativ o treime din cazuri, creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice s-au remis în timpul continuării tratamentului cu Cannabidiolum, fără reducerea dozei.

Pacienții cu valori serice inițiale ale transaminazelor hepatice peste LSVN au prezentat incidențe mai crescute ale creșterilor valorilor serice ale transaminazelor hepatice în timpul utilizării de Cannabidiolum. La unii pacienți, un efect sinergic al tratamentului concomitent cu valproat asupra valorilor serice inițiale crescute ale transaminazelor hepatice a determinat un risc mai mare de creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice.

În cadrul unui studiu necontrolat, efectuat la pacienți pentru o indicație diferită, non-epilepsie, 2 pacienți vârstnici au prezentat creșteri ale valorilor fosfatazei alcaline de peste 2 ori LSVN, în asocieră cu creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice. Creșterile s-au remis după oprirea administrării Cannabidiolum.

IV. Monitorizarea tratamentului

Monitorizare

În general, creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 3 ori LSVN în prezența creșterii valorilor bilirubinemiei, fără o explicație alternativă, constituie un factor predictor important pentru afectare hepatică severă. Identificarea timpurie a valorilor serice crescute ale transaminazelor hepatice poate scădea riscul de evoluție gravă. Pacienții cu valori serice inițiale crescute ale transaminazelor hepatice, de peste 3 ori LSVN, sau cu creșteri ale valorilor bilirubinemiei de peste 2 ori LSVN, trebuie evaluați înainte de inițierea tratamentului cu Cannabidiolum.

Înainte de inițierea tratamentului cu Cannabidiolum este necesară determinarea valorilor serice ale transaminazelor hepatice (ALT și AST) și ale bilirubinemiei totale.

Monitorizare de rutină

Valorile serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale trebuie determinate la 1 lună, 3 luni și 6 luni după inițierea tratamentului cu Cannabidiolum și ulterior periodic sau conform indicațiilor clinice.

După modificări ale dozelor de Cannabidiolum cu peste 10 mg/kg și zi sau după modificări ale schemei terapeutice (modificări ale dozelor medicamentelor administrate concomitent sau adăugări de medicamente) despre care se cunoaște că afectează ficatul, acest program de monitorizare trebuie reinițiat.

Monitorizare intensificată

La pacienții cu valori serice inițiale crescute identificate ale ALT sau AST și la pacienții care utilizează concomitent valproat, valorile serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale trebuie determinate la 2 săptămâni, 1 lună, 2 luni, 3 luni și 6 luni după inițierea tratamentului cu Cannabidiolum, iar ulterior periodic sau conform indicațiilor clinice. După modificări ale dozelor de Cannabidiolum cu peste 10 mg/kg/zi sau după modificări ale schemei terapeutice (modificări ale

dozelor medicamentelor administrate concomitent sau adăugări de medicamente) despre care se cunoaște că afectează ficatul, acest program de monitorizare trebuie reinițiat.

Dacă un pacient prezintă semne sau simptome clinice care sugerează disfuncție hepatică, este necesară determinarea promptă a valorilor serice ale transaminazelor hepatice și ale bilirubinemiei totale, iar tratamentul cu Cannabidiolum trebuie întrerupt sau oprit, după caz. Administrarea de Cannabidiolum trebuie oprită la orice pacienți care prezintă creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 3 ori LSVN și ale valorilor bilirubinemiei de peste 2 ori LSVN. De asemenea, la pacienții cu creșteri susținute ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice de peste 5 ori LSVN tratamentul trebuie oprit. Pacienții cu creșteri prelungite ale valorilor serice ale transaminazelor hepatice trebuie evaluați pentru depistarea altor cauze posibile. Trebuie avută în vedere ajustarea dozei oricărui medicament administrat concomitent despre care se cunoaște că afectează funcția hepatică (de exemplu valproat și clobazam).

Somnolență și sedare

Cannabidiolum poate determina somnolență și sedare, care survin mai frecvent la începutul tratamentului și se pot diminua odată cu continuarea tratamentului. Incidența a fost mai crescută la pacienții tratați concomitent cu clobazam. Alte substanțe cu efect de deprimare a SNC, inclusiv alcoolul etilic, pot potența efectul de somnolență și sedare.

Frecvență crescută a crizelor epileptice

La fel ca în cazul altor MAE, în timpul tratamentului cu Cannabidiolum poate surveni o creștere relevantă clinic a frecvenței crizelor epileptice, care poate necesita ajustarea dozei de Cannabidiolum și/sau de MAE administrate concomitent sau oprirea administrării Cannabidiolum, în cazul în care raportul beneficiu-risc este negativ. În cadrul studiilor clinice de fază III care au investigat SLD, SD și CST, frecvența observată de status epileptic a fost similară între grupurile tratate cu Cannabidiolum și grupurile la care s-a administrat placebo.

Comportament suicidar și ideatie suicidară

La pacienții tratați cu MAE pentru mai multe indicații au fost raportate comportament suicidar și ideatie suicidară. O meta-analiză a studiilor randomizate, controlate cu placebo, efectuate cu MAE, a relevat un risc ușor crescut de comportament suicidar și ideatie suicidară. Mecanismul acestui risc nu este cunoscut, iar datele disponibile nu exclud posibilitatea unui risc crescut în cazul Cannabidiolum.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor de comportament suicidar și ideatie suicidară și trebuie avută în vedere instituirea unui tratament adecvat. Pacienților și persoanelor care au grijă de pacienți trebuie să li se recomande să solicite un consult medical în cazul apariției oricăror semne de comportament suicidar și ideatie suicidară.

Scădere ponderală

Cannabidiolum poate determina scădere ponderală sau diminuare a creșterii în greutate. La pacienții cu SLG, SD și CST, acest aspect a părut să fie asociat cu doza. În unele cazuri, scăderea ponderală a fost raportată ca eveniment advers. Scăderea apetitului alimentar și scăderea ponderală pot duce la o ușoară diminuare a creșterii în înălțime. Scăderea ponderală continuă/absența creșterii în greutate trebuie verificate periodic, pentru a evalua dacă tratamentul cu Cannabidiolum trebuie continuat.

Excipienți cu efect cunoscut

Ulei de susan

Acest medicament conține ulei de susan rafinat care, rar, poate provoca reacții alergice severe.

Alcool benzilic

Acest medicament conține alcool benzilic 0,0003 mg/ml, echivalent cu 0,0026 mg per fiecare doză maximă de Cannabidiolum (Cannabidiolum 12,5 mg/kg per fiecare doză (CST) pentru un adult cu greutatea de 70 kg). Alcoolul benzilic poate determina reacții alergice.

Volumele mari trebuie utilizate cu prudență și doar dacă este absolut necesar, în special la pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, din cauza riscului de acumulare și toxicitate (acidoză metabolică).

Etanol

Fiecare ml de Cannabidiolum conține etanol 79 mg, echivalent cu 10% v/v etanol anhidru, adică până la 691,3 mg etanol per fiecare doză unitară maximă de Cannabidiolum (12,5 mg/kg) pentru un adult cu greutatea de 70 kg (9,9 mg etanol/kg). Pentru un adult cu greutatea de 70 kg, această cantitate este echivalentă cu 17 ml bere sau 7 ml vin per fiecare doză.

Grupe de pacienți la care nu s-au efectuat studii

Pacienții cu tulburări cardiovasculare semnificative clinic nu au fost incluși în programul de dezvoltare clinică pentru indicația de CST.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune - pot fi consultate în RCP produs

Fertilitatea, sarcina și alăptarea – explicații în extenso pot fi consultate în RCP produs

Sarcina

Ca măsură de precauție, Cannabidiolum nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru mamă depășește în mod clar riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Deoarece Cannabidiolum se leagă în mare măsură de proteinele plasmatică și este probabil să treacă liber din plasmă în lapte, ca măsură de precauție, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje .

Reacții adverse - pot fi consultate în RCP produs în detaliu.

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse din studiile clinice
Infecții și infestări	Frecvente	Pneumonie ^a Infecție la nivelul tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatic	Foarte frecvente	Scădere a valorii hemoglobinei Scădere a hematocritului
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice	Frecvente	Iritabilitate Agresivitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente Frecvente	Somnolență ^a Letargie Crize epileptice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente Frecvente	Diaree Vărsături Greață
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creștere a valorilor serice ale AST Creștere a valorilor serice ale ALT Creștere a valorilor serice ale GGT
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Creștere a creatininemiei
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Pirexie Oboseală
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere ponderală

^a Termeni grupați: **Pneumonie:** pneumonie, pneumonie cu virus sincițial respirator (VSR), pneumonie cu mycoplasme, pneumonie adenovirală, pneumonie virală, pneumonie de aspirație; **Somnolență:** somnolență, sedare.

Criterii de apreciere a eficacității tratamentului

Scaderea numărului de crize

Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator

La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic al Cannabidiolum.

V. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Dacă administrarea Cannabidiolum trebuie oprită, doza trebuie scăzută treptat. În studiile clinice, oprirea administrării Cannabidiolum s-a efectuat prin reducerea dozei cu aproximativ 10% pe zi, timp de 10 zile. Poate fi necesară o reducere mai lentă sau mai rapidă a dozei, conform indicațiilor clinice, la recomandarea medicului prescriptor.

VI. Prescriptori

Tratamentul va fi inițiat de medicii în specialitatea neurologie și neurologie pediatrică și poate fi continuat și de medicii de familie în dozele și pe durata menționată în scrisoarea medicală. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medicul curant care a inițiat includerea în tratament la fiecare 6 luni.”

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

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

I. Indicații (fac obiectul unui contract cost volum)

Faricimabum este indicat la pacienții adulți cu diagnostic de:

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

II. Criterii de includere în tratament

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

III. Criterii de excludere

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

IV. Tratament

Doze și mod de administrare

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

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

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

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

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

b. Afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

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

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

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

c. Afectare a acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venoase retiniene (ocluzie de ram venos retinian[ovcr] sau ocluzie de venă centrală a retinei [OVCR])

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

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

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

Mod de administrare

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

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

Volumul în exces trebuie eliminat înainte de injectarea dozei recomandate. Injectarea întregului volum al seringii preumplute poate duce la supradozaj.

Pentru a elimina bulele de aer din seringă împreună cu volumul în exces de medicament, se va împinge lent tija pistonului până când marginea inferioară a acoperișului dopului din cauciuc să se alinieze cu gradația pentru doza de 0,05 ml. Acul pentru injectare dotat cu filtru (inclus în ambalaj) trebuie introdus la 3,5 - 4,0 mm în spatele limbului, în cavitatea vitreana, în direcția centrului globului ocular, evitându-se meridianul orizontal. Volumul de 0,05 ml se va injecta apoi lent; pentru injecțiile ulterioare se va utiliza o altă zonă sclerală.

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

Durata tratamentului:

Acest medicament este indicat pentru tratamentul pe termen lung.

IV. Monitorizarea tratamentului

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

După injectarea intravitreană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită/inflamație oculară (de exemplu, pierdere a vederii, durere oculară, roșeață oculară, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

Monitorizarea activității bolii poate include examen clinic, teste funcționale sau tehnici imagistice (ex. tomografie în coerență optică sau angiofluorografie).

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

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

Omiterea sau întârzierea administrării dozelor

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

Grupe speciale de pacienți

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

Există doar o experiență limitată în tratamentul pacienților:

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

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

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

Efecte secundare

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

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

VI. Prescriptori

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

13. La anexa nr. 2, în tabel, după poziția 28 se introduce o nouă poziție, poziția 29, cu următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
29	N02CD	MIGRENA: GALCANEZUMABUM ^{**Ω} , FREMANEZUMABUM ^{**Ω} , EPTINEZUMABUM ^{**Ω} , RIMEGEPANT ^{**Ω}

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

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

I. Definirea afecțiunii:

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

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

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

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

Studiile cost-eficiență au evidențiat în mod clar faptul că dacă tratamentul imunomodulator este introdus cât mai aproape de momentul debutului clinic al sclerozei multiple clinic definite sau de preferat în stadiul de eveniment clinic unic cu modificări IRM de leziuni demielinizante multifocale în sistemul nervos central diseminate în timp și spațiu ("sindrom clinic izolat" - CIS), cel puțin pentru

interferonul beta 1b, interferonul beta 1a - atât pentru forma cu administrare i.m., cât și s.c., pentru glatiramer acetat și pentru teriflunomide, cheltuielile directe dar mai ales cheltuielile indirecte (în primul rând cele legate de tratamentul cu imunomodulatoare modificatoare ale evoluției bolii) sunt semnificativ mai mici decât dacă tratamentul se inițiază în formele mai avansate de boală.

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

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

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

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

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

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

- Lipsa criteriilor de certitudine a diagnosticului de SM;
- Contraindicații determinate de comorbidități asociate:
 - tulburări psihiatrice, în special depresia medie sau severă¹⁾;
 - afecțiuni hematologice grave, afecțiuni hepatice grave, neoplazii, insuficiență renală severă, alte afecțiuni cu risc vital sau de agravare, incompatibile cu medicamentele imunomodulatoare indicate, infecție HIV.
- Intoleranța la unul dintre medicamentele imunomodulatoare;
- Contraindicații determinate de condiții fiziologice²⁾:
 - sarcina în evoluție (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform Ghidului EAN/ECTRIMS 2018 și actualizărilor RCP pentru fiecare produs medicamentos - referințe mai jos);
 - alăptarea (doar pentru unele imunomodulatoare, nu pentru toate, conform RCP produse).
- Imobilizare definitivă la pat (EDSS ≥ 8);
- Lipsa anticorpilor protectivi pentru unii agenți patogeni infecțioși (anticorpi anti-HBs, anti-virus varicelo-zosterian, anti-virus rujeolos, anti-virus urlian, anti-virus rubeolic) în cazul doar

al unora dintre imunomodulatoare în mod specific; în această din urmă situație medicamentele respective pot fi folosite după realizarea vaccinărilor specifice. În cazul vaccinării cu un vaccin cu virus viu sau virus viu atenuat, nu se va folosi o terapie cu un imunomodulator care produce limfopenie specifică sau non-specifică, pe durata vaccinării; aceste medicamente pot fi folosite după terminarea vaccinării și stabilizarea efectelor acesteia.

- Pozitivitatea testului la Quantiferon pentru bacilul tuberculos impune consult de pneumo-ftiziologie; în cazul absenței semnelor clinice și radiologice de tuberculoză se va face tratament tuberculostatic timp de 6 luni (conform schemei indicate de către medicul specialist pneumo-ftiziolog), după care se poate iniția tratamentul specific imunomodulator pentru scleroza multiplă.
- Refuzul pacientului de a accepta sau continua tratamentul;
- Nerespectarea repetată de către pacient a vizitelor obligatorii de monitorizare medicală;
- Varsta sub 2 ani.

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

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

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

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

IV. Scheme terapeutice în tratamentul imunomodulator

Medicul curant poate alege de regulă (fiind și excepții detaliate mai jos) ca primă soluție terapeutică, în funcție de forma clinică de SM și complianța pacientului, următoarele medicamente de primă alegere: Interferon beta 1a cu administrare I.M., Interferon 1a cu administrare S.C. (cele două forme de Interferon 1a, sunt considerate două DCI diferite datorită caracteristicilor lor diferite farmacokinetice), Interferon beta 1b, Peginterferon beta 1a, Glatiramer acetat (sub formă de

Copaxone sau alți glatiramoizi, aceste medicamente nefiind însă interșanjabile deși au același DCI, fiind medicamente complexe non-biologice care nu corespund criteriilor EMA și FDA pentru definiția genericelor), Teriflunomide, Dimethyl Fumarate sau în situații particulare (forme de boală active conform criteriilor clinice și IRM din RCP pentru fiecare produs medicamentos), Natalizumab, Alemtuzumab, Fingolimod, Ocrelizumab, Siponimod, Ofatumumab sau Ozanimod

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

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

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

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin:

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

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

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

V. Întreruperea temporară a tratamentului

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

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

- Întreruperea tratamentului imunomodulator;

- Schimbarea medicamentului imunomodulator.

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

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

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

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

Asocierea altor medicamente simptomatice

Asocierea corticoterapiei de scurtă durată

Administrarea unui medicament imunosupresor

VI. Prescriptori

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

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

CLASE DE MEDICAMENTE

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

Indicații la inițierea terapiei:

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

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

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

Doze și mod de administrare:

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

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

INTERFERON BETA 1a cu administrare intramusculară

Indicații la inițierea terapiei:

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

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

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

Doze și mod de administrare:

30 micrograme/doză, 1 dată pe săptămână, intramuscular

La copii, stabilirea treptată a dozelor folosind seringă preumplută poate fi realizată prin inițierea tratamentului cu creșteri ale dozei cu $\frac{1}{4}$ pe săptămână, ajungând la doza completă (30 micrograme/săptămână) la a patra săptămână.

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

INTERFERON BETA 1a cu administrare subcutanată

Indicații la inițierea terapiei:

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

Sindromul clinic izolat după primul puseu clinic de boală;

Recăderile suprapuse uneia dintre formele cu evoluție progresivă.

Această formă se poate administra la copii cu Scleroza Multiplă, peste 2 ani, conform RCP https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240319162242/anx_162242_ro.pdf

Doze și mod de administrare:

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

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

La pacienții cu vârsta între 2 și 11 ani (sub 12 ani), se recomandă folosirea formei de prezentare cartuse, deoarece cu ajutorul dispozitivului special de injectare se poate seta doza administrată, pentru aceasta vârsta ajungându-se până la doza de 22 micrograme/administrare. Se va administra astfel: sapt 1-2 - 8 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; sapt 3-4 - 11 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana; în continuare - 22 micrograme/administrare, de 3 ori/saptamana.

GLATIRAMER ACETAT

Indicații la inițierea terapiei:

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

Sindromul clinic izolat.

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

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

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

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

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

Observații:

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

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

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

PEGINTERFERON BETA 1-a

Indicații la inițierea terapiei:

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

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

Doze și mod de administrare:

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

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

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

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

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

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

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

Contraindicații și precauții:

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

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

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

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

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

Măsuri necesare pentru limitarea efectelor adverse

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

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

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

Instruirea atentă a pacienților cu privire la tehnica de administrare a Peginterferon - beta - 1a
Încălzirea soluției de Peginterferon - beta - 1a la temperatura ambientală înainte de administrare
Injectarea subcutanată în regiuni tegumentare diferite la fiecare administrare

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

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

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

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

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

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

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

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

Explorări paraclinice necesare înainte de inițierea tratamentului

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

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

Explorări paraclinice necesare pentru monitorizarea pacienților

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

TSH - periodic

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

TERIFLUNOMIDUM

Indicații la inițierea terapiei:

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

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

Doză și mod de administrare:

14 mg/doză, o dată pe zi, oral.

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

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

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

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

Comprimatele filmate pot fi administrate împreună cu sau fără alimente.

Observații:

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

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

Înainte de începerea tratamentului cu teriflunomidum trebuie evaluate următoarele:

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

În timpul tratamentului cu teriflunomidă trebuie monitorizate următoarele:

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

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

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

NATALIZUMAB

Indicația terapeutică

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

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

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

Criterii de includere:

Indicații la inițierea terapiei:

Medicament pentru cazurile foarte active de SM cu recăderi și remisiuni la care unul dintre medicamentele de prima alegere (interferon-beta, glatiramer acetat sau teriflunomidum) nu a putut controla satisfăcător activitatea bolii, raportat la dinamica bolii (cel puțin 2 sau mai multe pusee care produc invaliditate într-un an și cu una sau mai multe leziuni hipercaptante de contrast la IRM craniană sau cel puțin 9 leziuni noi pe imaginile T2 cu o IRM craniană recentă) și nu la scorul EDSS.

Poate fi folosit ca tratament imunomodulator de prima alegere în formele recurent remisive cu evoluție rapidă (definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni captante de contrast evidențiate la IRM craniană, sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recent).

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

Doze și mod de administrare:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați.

Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).

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

Asocierea cu alte TMB.

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

Observații:

Nevoia excluderii leucoencefalopatiei multifocale progresive la inițierea tratamentului;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ALEMTUZUMABUM

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

Indicații la inițierea terapiei:

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

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

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

Doze și mod de administrare:

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

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

Terapia inițială cu 2 cicluri de tratament:

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

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

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

Observații:

Pacienții eligibili pentru tratament cu alemtuzumab necesită premedicație înainte de administrare și tratament profilactic (vezi Anexa nr. 1)

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

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

Siguranță:

Pacienților tratați cu Alemtuzumab trebuie să li se înmâneze cardul de avertizare a pacientului și ghidul pentru pacient, iar aceștia trebuie informați despre riscurile tratamentului cu acest medicament. În data de 11 aprilie 2019, EMA a inițiat o analiză a raportului beneficiu/risc pentru DCI Alemtuzumabum în indicația aprobată. În perioada în care se desfășoară această analiză:

- Tratamentul pacienților noi trebuie inițiat numai la adulți cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) în ciuda tratamentului complet și adecvat cu minimum două alte tratamente modificatoare ale evoluției bolii (DMT) sau la pacienți adulți cu SMRR foarte activă, la care toate celelalte DMT sunt contraindicate sau inadecvate din alte considerente.
- Pacienții aflați în tratament cu alemtuzumab trebuie monitorizați din perspectiva semnelor vitale, incluzând măsurarea tensiunii arteriale, înainte de inițierea tratamentului și periodic pe parcursul administrării perfuziei cu alemtuzumab. Dacă sunt observate modificări semnificative clinic ale funcțiilor vitale, trebuie avută în vedere întreruperea administrării perfuziei și instituirea unor măsuri suplimentare de monitorizare, inclusiv ECG.
- Funcția hepatică trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și pe parcursul acestuia.

- În cazul manifestărilor asociate cu leziuni hepatice sau în cazul altor reacții mediate imun grave, tratamentul trebuie reluat numai după o analiză atentă.
- Pacienții trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală, dacă apar simptome la câteva zile după administrarea perfuziei sau manifestări clinice asociate cu leziuni hepatice.

OCRELIZUMABUM

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

Indicații terapeutice la inițierea terapiei

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

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

Doze și mod de administrare

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

Premedicația pentru reacțiile asociale perfuziei

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

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

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

Premedicația pentru reacțiile asociale injectiei (RAI) subcutanate

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

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

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

1) Administrare prin perfuzie.

Doza inițială

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

Dozele ulterioare

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

Observații:

Înainte de administrarea perfuziei:

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

Pe durata administrării perfuziei:

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

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

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

După administrarea perfuziei:

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

2) Administrare prin injecție subcutanată

Doza inițială

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

Dozele ulterioare

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

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

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

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

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

Observatii:

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

Vaccinari:

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

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

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Infecție activă curentă. Administrarea de Ocrelizumabum trebuie amânată la pacienții cu infecție activă, până la rezolvarea infecției
- Pacienți cu status imunocompromis sever. Înainte de administrare se recomandă verificarea statusului imunitar al pacientului, deoarece pacienții cu sistem imunitar sever compromis (de exemplu, cu limfopenie, neutropenie, hipogamaglobulinemie) nu trebuie tratați
- Malignități active cunoscute. La pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru afecțiuni maligne și la pacienții care sunt monitorizați în mod activ pentru recurența unei afecțiuni maligne

trebuie evaluat în mod individual raportul risc-beneficiu. Pacienții trebuie să efectueze testele standard pentru depistarea neoplasmului mamar, conform ghidurilor locale.

- Este contraindicată sarcina și alăptarea pe durata terapiei cu ocrelizumab și 4 luni de la ultima administrare

Atentionari:

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

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

FINGOLIMODUM

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

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

Indicație terapeutică:

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

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

Doza recomandată:

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

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

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

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

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

Cerințe privind monitorizarea pacienților la inițierea tratamentului:

Înainte de administrarea primei doze

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

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

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

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

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

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

Recomandare pentru reinițierea tratamentului cu Fingolimod după întreruperea acestuia:

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

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

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

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

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

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

- interval QTc $\geq$ 500 msec.

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

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

În absența simptomelor clinice, dacă valorile transaminazelor hepatice sunt:

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

În prezența simptomelor clinice care sugerează o disfuncție hepatică:

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

Contraindicații:

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

DIMETHYL FUMARATE

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

Indicație terapeutică:

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

Doza recomandată

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

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală și hepatică

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

Contraindicații

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

CLADRIBINĂ

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

Indicație terapeutică

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

Doza recomandată

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

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

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

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

Interval de valori ale greutatii	Doza în mg (numar de comprimate de 10 mg) per saptamana de tratament			
kg	Saptamana 1 de tratament		Saptamana 2 de tratament	
	doza	Ambalaje de utilizat	Doza	Ambalaje de utilizat
40 până la < 50	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate	40 mg (4 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate
50 pana la < 60	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	50 mg (5 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
60 pana la < 70	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2cutii cu 1 comprimat	60 mg (6 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
70 pana la < 80	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat	70 mg (7 comprimate)	1 cutie cu 4 comprimate+3 cutii cu 1 comprimat
80 pana la < 90	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate	80 mg (8 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate
90 pana la < 100	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat	90 mg (9 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+1 cutie cu 1 comprimat
100 pana la < 110	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat
110 si peste	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat	100 mg (10 comprimate)	2 cutii cu 4 comprimate+2 cutii cu 1 comprimat

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

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

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

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

Criterii pentru inițierea și continuarea tratamentului

Numărul de limfocite trebuie să fie:

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

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

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

Insuficiență hepatică

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

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

Vârstnici

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

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții produsului
- Infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV)
- Infecție cronică activă (tuberculoză sau hepatită)

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

SIPONIMOD

Indicație terapeutică:

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

Doze și mod de administrare

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

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

Inițierea tratamentului:

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

Tratamentul se inițiază cu doza de 0,25 mg siponimod o dată pe zi în zilele 1 și 2, urmat de doza de 0,5 mg siponimod în ziua 3, apoi 0,75 mg siponimod în ziua 4 și 1,25 mg siponimod în ziua 5. Dozele se administrează oral, o dată pe zi, dimineata, cu sau fără alimente. Siponimod nu trebuie utilizat la pacienții cu genotip CYP2C9*3*3.

Schema de inițiere a tratamentului cu siponimod

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

Tratamentul de întreținere

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

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

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

Doză(e) omisă(e)

Doză omisă în timpul perioadei de inițiere a tratamentului

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

Doză(e) omisă(e) după ziua 6

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

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

Grupe speciale de pacienți

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

farmacologic, trebuie continuată monitorizarea peste noapte și trebuie repetată monitorizarea la 6 ore după a doua doză.

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

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

Contraindicații:

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

Tratament prealabil cu imunosupresoare sau imunomodulatoare:

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

Oprirea tratamentului:

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

Vaccinarea:

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

OFATUMUMAB

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

Indicația terapeutică:

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

Criterii de includere în tratament:

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

Criterii de excludere:

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

Tratament

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

Tabel 1. Modul de administrare al injectăiei cu ofatumumab

Momentul administrării	Doză
Săptămâna 0 (prima zi a tratamentului)	20 mg
Săptămâna 1	20 mg
Săptămâna 2	20 mg

Săptămâna 3	Nu se administrează nicio injecție
Săptămâna 4	20 mg
Ulterior, în fiecare lună	20 mg

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

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

Ajustarea dozelor/Grupe speciale de pacienți:

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

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

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

Contraindicații:

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

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evaluarea pacienților anterior inițierii terapiei cu ofatumumab:

- Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu VHB, ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VHB. Acesta trebuie să presupună testarea antigenului de suprafață al VHB (AgHBs), a anticorpilor antiHBc și a anticorpilor anti-HBs. Absența unei imunități împotriva VHB impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare. Anterior inițierii terapiei cu ofatumumab se recomandă screening pentru o infecție latentă cu Mycobacterium tuberculosis prin test QuantiFERON Gold Plus. În cazul unui test pozitiv pacientul va fi evaluat de către medic specialist pneumolog sau de boli infecțioase pentru stabilirea oportunității chimioprofilaxiei.
- Toți pacienții eligibili pentru care se planifică inițierea terapiei cu ofatumumab trebuie să fie evaluați pentru o posibilă infecție cu virusul varicelo-zosterian (VZV), ca de asemenea și pentru verificarea statusului imunizării împotriva VZV. Aceasta trebuie să presupună testarea IgM și IgG pentru VZV. Absența unei imunități împotriva VZV impune vaccinare specifică conform protocoalelor în vigoare. Se recomandă o schemă completă de vaccinare cu vaccin anti-varicela la pacienții fără anticorpi înainte de începerea tratamentului cu ofatumumab, după care începerea tratamentului trebuie amânată timp de 1 lună pentru a se permite obținerea unui efect complet al vaccinării. Anterior inițierii tratamentului cu ofatumumab se recomandă recoltarea unei hemoleucograme complete și excluderea unei posibile infecții sistemice active.

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

a) Reacții sistemice asociate administrării injecției

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

Unele simptome ale reacțiilor sistemice asociate administrării injecției pot să nu se distingă clinic de reacțiile acute de hipersensibilitate de tip 1 (mediate de IgE). Pacienții cu hipersensibilitate cunoscută mediată de IgE la ofatumumab nu trebuie tratați cu ofatumumab. Dacă apar, pentru reacțiile sistemice asociate administrării injecției se poate administra tratament simptomatic. În studiile clinice a fost observat numai un beneficiu limitat al administrării prealabile a tratamentului cu corticosteroizi, așadar, nu este necesar tratament prealabil cu corticosteroizi.

b) Reacții locale asociate administrării injecției

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

Infecții

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

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

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

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

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

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

Tratamentul pacienților sever imunocompromiși

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

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

Vaccinări

Trebuie administrate toate vaccinurile în conformitate cu recomandările privind imunizările, cu minimum 4 săptămâni înainte de începerea administrării ofatumumab pentru vaccinurile vii sau vii

atenuate și, oricând este posibil, cu minimum 2 săptămâni înainte de începerea administrării ofatumumab pentru vaccinurile inactivate.

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

Sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul și timp de 6 luni după ultima administrare a tratamentului cu ofatumumab.

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

Folosirea tratamentului cu ofatumumab nu a fost studiată pentru paciențele care alăptau. În consecință, nu se cunoaște dacă ofatumumab este eliminat în laptele uman și astfel, nu poate fi exclus un risc la copilul alăptat în această perioadă scurtă de timp.

Monitorizarea tratamentului

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

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Scor EDSS ≥ 7

OZANIMOD

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

Indicație terapeutică

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

Criterii de includere în tratament:

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

Nota: pot beneficia de continuarea tratamentului cu ozanimod pacienții cu aceasta indicație terapeutică care au primit anterior ozanimod, din surse de finanțare diferite de Programul Național de boli neurologice-scleroza multiplă și nu au prezentat boala progresivă la medicamentul respectiv.

Tratament

Doza recomandată și mod de administrare

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

Schema de creștere treptată a dozei inițiale de ozanimod

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

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

Reinițierea terapiei după întreruperea tratamentului:

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

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

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

Grupe speciale de pacienți

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

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

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

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

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Imunodepresie
- Pacienți cu antecedente, în ultimele 6 luni, de infarct miocardic, angină instabilă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitoriu, insuficiență cardiacă decompensată cu necesitatea spitalizării sau insuficiență cardiacă Clasa III/IV NYHA.
- Pacienți cu antecedente sau prezență de bloc atrioventricular tip II, grad doi sau bloc atrioventricular de gradul trei sau boală de nod sinusal, în afara situației în care pacientul are implantat un stimulator cardiac funcțional.
- Infecții severe active, infecții cronice active, cum sunt hepatita și tuberculoza.
- Neoplasme maligne active.
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).
- În timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive eficiente.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

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

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

ozanimod. Administrarea concomitentă de ozanimod la pacienții aflați sub tratament cu un betablocant în asociere cu un blocant al canalelor de calciu nu a fost studiată.

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

Funcția hepatică

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

Efecte imunosupresoare

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

Infecții

Ozanimod cauzează o reducere medie a numărului de limfocite în sângele periferic până la aproximativ 45% din valorile inițiale, ca urmare a retenției reversibile a limfocitelor în țesuturile limfoide. Prin urmare, ozanimod poate crește susceptibilitatea față de infecții. Înaintea inițierii tratamentului cu ozanimod trebuie analizată o hemoleucogramă (HLC) recentă (respectiv din ultimele 6 luni sau după oprirea terapiei imunomodulatoare anterioare), care va include și numărul limfocitelor.

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

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

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP)

LMP a fost raportată la pacienți tratați cu modulatori ai receptorului S1P, inclusiv ozanimod. Dacă se suspectează LMP la un pacient aflat în tratament cu ozanimod, tratamentul trebuie suspendat până la

excluderea LMP. Dacă se confirmă existența acestor simptome, tratamentul cu ozanimod trebuie oprit.

Imunizări

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

Înainte de inițierea tratamentului cu ozanimod se recomandă imunizarea împotriva virusului varicelo-zosterian (VVZ) a pacienților fără imunitate documentată față de VVZ.

Neoplasme cutanate

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

Edem macular

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

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

Alte precauții

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

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

Femeile aflate la vârstă fertilă

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

Sarcina și alăptarea

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

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

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

Trebuie avută în vedere posibilitatea exacerbarii severe a bolii după oprirea tratamentului cu ozanimod. Pacienții trebuie monitorizați privind semnele relevante ale unei posibile exacerbari severe

sau revenire a activității înalte a bolii la oprirea administrării ozanimod și trebuie instituit tratamentul adecvat, după caz.

ANEXA Nr. 1

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

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

Înainte de administrarea tratamentului cu Alemtuzumab		Calendar				
		Ziua 1 tratament	Ziua 2 tratament	Ziua 3 tratament	La 30 zile post tratament	La 120 zile post tratament
Tratamentul prealabil pentru reacții asociate cu administrarea perfuziei	Cu puțin timp înainte de administrarea Alemtuzumab, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu corticosteroizi în fiecare dintre primele 3 zile ale oricărui ciclu de tratament (1000 mg de metilprednisolon sau tratament echivalent).	X	X	X		
	De asemenea, poate fi avut în vedere tratamentul prealabil cu antihistaminice și/sau antipiretice.	X	X	X		
Profilaxia cu un medicament antiherpetic	Se va administra aciclovir 200 mg (sau echivalent) de două ori pe zi, începând din prima zi de tratament și ulterior, timp de cel puțin 1 lună după încheierea tratamentului cu Alemtuzumab.	X	X	X	X	

administrat oral						
Sarcină și contracepție	Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în cursul unui ciclu de tratament cu Alemtuzumab și ulterior, timp de până la 4 luni după încheierea ciclului de tratament.	X				
	Trebuie efectuat un test de sarcină. Dacă pacienta este gravidă, se va administra Alemtuzumab numai dacă beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt.	X				
Regimul alimentar	Se recomandă ca pacienții să evite consumul de carne crudă sau insuficient preparată termic, de brânzeturi moi și produse lactate nepasteurizate în cursul tratamentului și timp de cel puțin o lună după încheierea tratamentului.	X				

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

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

”

15. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ

Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%. În România, conform unui studio de prevalență, aceasta se situează la 4,9%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index) dar și în scorurile NAPI (Nail Psoriasis Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), ESIF (Erythema,Scaling,Induration,Fissuring Scale). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				
PASI				

leziuni		fără	marcate	
E	eritem	0	1	2 3 4
I	indurație	0	1	2 3 4
D	descuamare	0	1	2 3 4

factorul A corespunzător ariei afectate

- 1 pentru 10%
- 2 pentru 10 - 30%
- 3 pentru 30 - 50%

- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI, NAPSI, PSSI, ESIF, PGA etc. (alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI, IDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde severe aflate în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (cu excepția Apremilast), radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidroclorizol butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asigurătorilor potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) sau terapiile cu molecule mici cu acțiune intracelulară induc remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

- **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovarene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

- **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal umanizat, împotriva factorului de necroză tumorală alfa, produs în E.coli, care a fost pegilat (atasat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0, 2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător, pentru un interval de **maxim 13 săptămâni. Dacă se obține tinta terapeutică la doza crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare se revine la doza uzuală (de întreținere). Dacă nu se obține această tinta terapeutică, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.** Continuarea terapiei trebuie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 16 săptămâni de tratament. Unii pacienți cu răspuns slab inițial pot înregistra ulterior îmbunătățiri prin continuarea tratamentului după 16 săptămâni.

- **Etanercept** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiațiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni. În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

- **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Produsele cu administrare în perfuzie se prezintă sub formă de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze sub formă de perfuzie intravenoasă), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și biosimilar.

Produsul cu administrare subcutanată este un medicament biosimilar care se prezintă sub forma unui stilou injector preumplut și seringă preumplută având o concentrație de 120mg. Această formă terapeutică nu se folosește la inițierea tratamentului ci doar ca terapie de întreținere. Administrarea subcutanată se inițiază după ce pacientul a primit două perfuzii cu Infliximab în doze de 5 mg/kg (la inițiere și la 2 săptămâni). Doza recomandată pentru administrarea subcutanată (după cele două perfuzii) este de 120 mg la interval de 2 săptămâni.

Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică 2 perfuzări intravenoase și 5 injectări subcutanate), nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

- **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Adulți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii și adolescenți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obțin control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

- a. 25-50kg – Doza inițială (S0) – 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se folosește seringă de 80 mg/1ml soluție. Se elimină întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27g pentru a se efectua injecția. Doza astfel pregătită se administrează la temperatura camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.
- b. >50kg – Doza inițială (S0) – 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringă preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică. Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere. Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament **cu o greutate corporală sub 90 kg. Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg care nu au prezentat un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul**

terapiei încep să piardă răspunsul terapeutic se poate utiliza doza de 300 mg la 2 săptămâni pentru o perioadă de maxim 3 luni și numai o singură dată.

Copii și adolescenți (copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani)

Cosentyx este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci, moderat până la sever, la copii și adolescenți, începând cu vârsta de 6 ani, care sunt candidați pentru terapie sistemică. Cosentyx se va utiliza sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea afecțiunilor pentru care este indicat Cosentyx. Se recomandă evitarea ca locuri de injectare a pielii lezionale. Doza recomandată este în funcție de greutatea corporală (Tabelul 1) și se administrează prin injecție subcutanată, în doza inițială în săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, urmată de o doză lunară de întreținere. Fiecare doză de 75 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 75 mg. Fiecare doză de 150 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 150 mg. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma unei injecții subcutanate a 300 mg sau a două injecții subcutanate a câte 150 mg.

Tabelul 1 Doza recomandată în psoriazisul în plăci la copii și adolescenți

Greutatea corporală la momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 25 kg	75 mg
25 to < 50 kg	75 mg
≥ 50 kg	150 mg (*poate fi crescută până la 300 mg)

*Unii pacienți pot avea beneficii suplimentare utilizând doza mai mare.

- **Bimekizumab** – este un anticorp monoclonal de tip IgG1/k umanizat produs într-o linie de celule ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu tehnologie de ADN recombinant. Acesta se leagă selectiv cu afinitate crescută de citokinele IL-17AA, IL-17FF și IL-17AF, blocând interacțiunea cu complexul receptorului IL17RA/IL-17RC.

Adulți

Bimekizumab este indicat pentru tratamentul pacienților cu psoriazis vulgar în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică. Doza recomandată pentru pacienții adulți cu psoriazis în plăci este de 320 mg (care se administrează sub forma a 2 injecții subcutanate a câte 160 mg fiecare) în săptămâna 0, 4, 8, 12, 16 și la interval de 8 săptămâni ulterior. La pacienții care nu prezintă nicio îmbunătățire după 16 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului. Pentru unii pacienți cu greutatea corporală ≥120 kg care nu au obținut o vindecare completă a pielii în săptămâna 16, administrarea dozei de 320 mg la interval de 4 săptămâni poate îmbunătăți suplimentar răspunsul la tratament după săptămâna 16. Se poate utiliza această doză numai la pacienții care au obținut totuși un răspuns terapeutic la evaluarea de 3 luni. Această modificare de administrare se face o singură dată și numai pentru 3 luni.

- **Ustekinumab** – original și biosimilar - este un anticorp monoclonal IgG1k uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulți

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficientă. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii și adolescenți

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți:

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

- **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celulele ovarene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacientii care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca tinta IL23 (interleukina23

p19), produs în celulele ovarene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacientii care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni

- **Tildrakizumab** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc

(OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și

imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg sau de 200 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. Pentru pacienții cu încărcătură crescută a bolii sau la pacienții cu greutatea corporală peste 90kg se recomandă inițierea terapiei cu doza de 200 mg. În cazul pacienților inițiați cu doza de 100 mg care prezintă un răspuns nesatisfăcător (pacient responder, cu scorurile mai mari de 50 conform protocolului, dar care nu progresează către obiectivul pe termen lung de delta Δ PASI mai mare de 90) se poate modifica doza terapeutică inițială de 100 mg la 200 mg. Această doză se poate menține cât timp este necesar pentru un bun control al afecțiunii. Se recomandă utilizarea celei mai mici doze terapeutice necesară pentru obținerea și/sau menținerea răspunsului terapeutic, respectiv a țintei terapeutice pe termen lung. În situația de diminuare a răspunsului terapeutic la pacienții care au primit doza de 100 mg, se poate reveni la o doză de 200 mg, chiar dacă a mai urmat anterior schema terapeutică cu această doză.

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.

Tildrakizumab se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate.

Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

Terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile în România

- **Apremilast (face obiectul unui contract cost-volum)** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescând răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- α , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast la pacienții adulți este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI ≥ 32 , PSSI ≥ 24 , ESIF ≥ 16 , PGA ≥ 3) de peste 6 luni Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever

și

- DLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF, PGA) de la inițierea tratamentului **și**
 - îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
 - metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
 - acitretin 25 - 50 mg zilnic
 - ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
 - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)
- sau**
- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
- sau**
- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite
- sau**
- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă – NAPSI ≥ 32 , PSSI ≥ 24 , ESIF ≥ 16 , PGA ≥ 3) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in considerare scorul cel mai sever.
- și**
- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani
- și**
- scor cDLQI ≥ 10
- și**
- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
- și**
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului **și** îmbunătățire a scorului cDLQI sau IDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea

tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
- acitretin 0,5 - 1 /kg corp zilnic
- ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic – conform RCP
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară

Alegerea agentului biologic/molecula mică cu acțiune intracelulară se va face cu respectarea legislației în vigoare în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau cu terapie cu moleculă mică cu mecanism intracelular sau la inițierea terapiei cu molecule mici cu acțiune intracelulară (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Registrul de pacienți

Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei conventionale sistemice la inițierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acțiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de șase luni și pentru fiecare evaluare precum și la modificarea terapiei.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

- pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
- pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);
- antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

- administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
- hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
- orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

- PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
- infecție HIV sau SIDA
- sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
- afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
- se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
- administrarea concomitentă a vaccinurilor ARN mesager
- orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSI, PSSI, ESIF respectiv $PGA \leq 2$) cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever.
- și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI, cDLQI, IDLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/ molecula mică cu acțiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadrează în ținta terapeutică - de ex. sarcină, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatului caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemică și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului

se poate initia o terapie biologica. Daca intreruperea tratamentului biologic este de durata mai mica si pacientul este responder conform definitiei de mai sus,se poate continua terapia biologica.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară.

Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3).

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă NAPSI, PSSI, ESIF, PGA) și DLQI cDLQI, IDLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH - creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT - hepatita B (AgHBs) - hepatita C (Ac anti HVC)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice – la 3 luni

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI cDLQI, IDLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Teste serologice	- HLG, VSH - creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate(NAPSI,PSSI,ESIF) sau PGA≤2 și DLQI cDLQI, IDLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	- PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF,) și $PGA \leq 2$ - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliți (Na^+ , K^+), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	anual
	hepatita C (Ac anti HVC)	anual
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	anual
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

* nu este necesara pentru tratamentul cu molecula mica cu actiune intracelulara

Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: $TCT \geq 5$ mm (diametru transversal al indurației) sau $QFTG \geq 0,35$ UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat ≥ 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu

acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

În cazul pacienților care la evaluare nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o moleculă mica cu actiune intracelulara. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau invers, cu respectarea condițiilor de schimbare prezentate mai sus.

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă și DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.

Anexa Nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:
Nume pacient:
Semnatura pacient:
Adresa:

Data:
Diagnostic:
Nume si parafa medic:
Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o casuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața **ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ** problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa Nr. 2

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

DATE GENERALE

Pacient:

Nume

Prenume

Data nașterii (zi/lună/an): _ _ / _ _ / _ _ _ _

CNP: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _

Adresă corespondență/telefon:

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA ☐ NU ☐

Anexați un exemplar DA ☐ NU ☐

Nume medic de familie + adresă corespondență:

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			

Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna ____

Data debutului: anul ____ luna ____

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologică**, în original sau copie, cu parafa și semnatura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.)

*) termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MEDICUL DERMATOLOG CURANT)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NAPSI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmoplantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			

Psoriasis inversat- PGA			
-------------------------	--	--	--

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA*			
Alte date de laborator semnificative			

* nu este necesara pentru initierea tratamentului cu molecula mica cu actiune intracelulara

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE

INTRACELULARA PROPUȘ:

INIȚIERE ☐ CONTINUARE ☐

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)

..... (DCI)

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni			

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ MOLECULA MICA CU ACTIUNE INTRACELULARA (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)

..... (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare
Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara inefficient/care a produs o reactie adversa (denumire comerciala) (DCI)

Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara inefficient (denumire comerciala) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 6 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....
.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....
.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....
.....

NOTĂ:

Fișa se completează citit, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de Psoriazis și a pacienților care au terapie conventională sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registrul a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultativă, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale inclusive a celor trecute în registrul de boală, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

☐ (pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: __/__/____

Anexa Nr. 3

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume

Data nașterii:

Prenume

CNP:

Adresa

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă ☐ oral ☐ insulină ☐			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale ☐ - generale ☐			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doza	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __/__/____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			
Zona unghială - NAPSI			
Zona scalpului - PSSI			
Zona palmo-plantară - ESIF			
Zona genitală - PGA			
Psoriasis inversat- PGA			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
---------	------	----------	----------------

VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE ☐

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIȚIERE SI APOI DIN 6 IN 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC ☐

Agent biologic ineficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

.....

X. Complanța la tratament:

Bună ☐ Necorespunzătoare ☐

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citet, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul

CNP copil:

Subsemnații

CNP:

CNP:

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et., ap. ..., sector, localitatea, județul, telefon, în calitate de reprezentant legal al copilului, diagnosticat cu sunt de acord să urmeze tratamentul cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

☐ (pentru pacienți) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....
Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....
.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului”

16. La anexa nr. 2, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 28 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 29 cod (N02CD): MIGRENA: GALCANEZUMABUM^{Ω}, FREMANEZUMABUM^{**Ω}, EPTINEZUMABUM^{**Ω}, RIMEGEPANT^{**Ω} cu următorul cuprins:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 29 cod (N02CD): MIGRENA: GALCANEZUMABUM^{Ω}, FREMANEZUMABUM^{**Ω}, EPTINEZUMABUM^{**Ω}, RIMEGEPANT^{**Ω}**

I. Definiția afecțiunii

Migrena este una dintre cele mai dizabilitante boli neurologice la nivel mondial. Migrena se manifestă clinic ca atacuri recurente de cefalee cu o localizare hemicraniană, asociată cu semne vegetative ce afectează calitatea vieții pacienților. Migrena poate avea 2 forme: migrena episodică și migrena cronică.

Migrena episodică (ME) este definită ca o afecțiune neurologică primară caracterizată prin **cefalee recurentă de tip migrenos**, cu o frecvență de **mai puțin de 15 zile cu cefalee pe lună**. **Migrena cronică (MC)** este definită ca prezența cefaleei, cu o frecvență de **≥15 zile pe lună**, pe o perioadă de **minimum 3 luni consecutive**, dintre care **cel puțin 8 zile/lună** îndeplinesc criteriile de **cefalee migrenoasă** sau răspund la tratament specific antimigrenos, la un pacient cu antecedente de migrenă.

La aproximativ o treime dintre persoanele cu migrenă, cefaleea este uneori sau întotdeauna precedată sau însoțită de tulburări neurologice tranzitorii, denumite aură migrenoasă (migrenă cu aură). Mai mult, o minoritate dintre cei afectați dezvoltă migrenă cronică, în care atacurile devin foarte frecvente.

II. Indicația (face obiectul unor contracte cost volum pentru toate cele 4 medicamente):

Profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună.

III. Criterii de includere a pacienților în tratament

Pacienți adulți care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună.

Conform recomandărilor European Headache Federation Guidelines 2022: la pacienții cu migrenă, care au indicație de medicație de prevenție (cel puțin 4 zile de migrenă/lună), se recomandă utilizarea anticorpilor anti – CGRP (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab) sau a antagoniștilor receptorului CGRP (Rimegepant) ca medicație de primă intenție sau în cazul unui răspuns insuficient la alte medicamente utilizate pentru tratamentul de prevenție al migrenei.

IV. Doze și mod de administrare

Medicul curant poate alege ca soluție terapeutică, în funcție de particularitățile cazului, fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs, terapia cu oricare dintre următorii listați în ordine alfabetică: Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Rimegepant. Schemele terapeutice sunt următoarele:

EPTINEZUMAB: Doza recomandată: 100 sau 300 mg intravenos trimestrial.

Doza recomandată este de 100 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă, la interval de 12 săptămâni. Unii pacienți pot beneficia de o doză de 300 mg administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de 12 săptămâni. Necesitatea creșterii dozei trebuie evaluată în decurs de 12 săptămâni după inițierea tratamentului. La schimbarea dozei, prima doză a noii scheme trebuie administrată la următoarea dată programată pentru administrarea dozei.

FREMANEZUMAB: Doza recomandată este de 225 mg fremanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună sau 675 mg fremanezumab administrat injectabil, subcutanat, o dată la 3 luni. Fremanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor, regiunii dorsale superioare a brațului sau în zona gluteală. După instruire, pacienții își pot administra singuri fremanezumab.

Dacă o injecție cu fremanezumab este omisă la data planificată, administrarea trebuie reluată cât mai curând posibil, cu doza și schema de administrare indicate. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa o doză omisă.

După instruire, pacienții își pot administra singuri fremanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat.

GALCANEZUMAB: Doza recomandată este de 120 mg galcanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună, cu o doză de încărcare de 240 mg ca doză inițială.

Galcanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor, regiunii dorsale superioare a brațului sau în zona gluteală. După instruire, pacienții își pot administra singuri galcanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat.

Dacă o injecție cu galcanezumab este omisă la data planificată, administrarea trebuie reluată cât mai curând posibil, cu doza și schema de administrare indicate. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa o singură doză omisă.

RIMEGEPANT: Doza recomandată este de 75 mg rimegepant o dată la două zile, administrată oral. Liofilizatul oral trebuie pus pe limbă sau sub limbă. Acesta se va dezintegra și poate fi administrat cu sau fără alimente sau lichide.

V. Criterii de excludere a pacienților din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Lipsa răspunsului la tratament.

VI. Evaluarea răspunsului la tratament

Răspunsul la tratamentul preventiv trebuie evaluat după minim 3 luni pentru medicația orală administrată în doză terapeutică (Rimegepant), după minim 3 luni pentru medicația injectabilă administrată lunar (Galcanezumab, Fremanezumab) și după minim 6 luni pentru medicația injectabilă administrată trimestrial (Eptinezumab, Fremanezumab). Decizia de a continua tratamentul trebuie luată individual, în funcție de starea fiecărui pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea cu regularitate a necesității de a continua tratamentul.

Criterii pentru întreruperea tratamentului

Ghidul IHS 2024 recomandă menținerea terapiei de prevenție a migrenei cel puțin 6 luni pentru medicamentele cu administrare orală (Rimegepant) și cel puțin 12 luni pentru cele cu administrare injectabilă (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab). După aceste intervale de timp, se va avea în vedere oprirea terapiei de prevenție dacă numărul de zile de migrenă/lună scade < 4 pentru o perioadă de 3 luni consecutive sau dacă pacientul afirmă o reducere semnificativă și suficientă a dizabilității asociate bolii. Reinițierea tratamentului de prevenție a migrenei, dacă este cazul, după o perioadă de întrerupere, se face după cel puțin 1 lună de pauză.

VII. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice

Dacă medicul curant consideră necesar, tratamentul trebuie continuat atât timp cât este nevoie, fără întrerupere.

Schimbarea terapeutică a unui anticorp monoclonal cu un alt anticorp monoclonal, a unui anticorp monoclonal cu Rimegepant, sau a Rimegepant cu un anticorp monoclonal, poate fi efectuată în următoarele situații:

- a) Lipsă de răspuns la tratament după 3 luni de tratament pentru medicația orală (Rimegepant) și 6 luni de tratament pentru medicația injectabilă (Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab), definită prin reducerea $< 50\%$ a numărului de zile cu migrenă sau cefalee moderat-severă/lună pentru migrena episodică și reducerea $< 30\%$ a numărului de zile cu migrenă sau cefalee moderat - severă/lună pentru migrena cronică
- b) Intoleranță sau reacții adverse
- c) Contraindicații survenite pe parcursul tratamentului (ex: necesitatea administrării concomitente a unor medicamente ce interacționează semnificativ cu medicamentul utilizat, etc.)

VIII. Prescriptori: tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea neurologie.”