

ORDIN nr. 1.801/1.113/2019

privind modificarea și completarea [anexei nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008](#) pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#)

EMITENT

- MINISTERUL SĂNĂTĂȚII Nr. 1.801 din 2 decembrie 2019
- CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE Nr. 1.113 din 3 decembrie 2019

Publicat în [MONITORUL OFICIAL nr. 982 din 5 decembrie 2019](#)

Data intrării în vigoare 05-12-2019

Văzând Referatul de aprobare nr. 1.660 din 2.12.2019 al Direcției generale de asistență medicală și sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 1.669 din 3.12.2019 al Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, având în vedere dispozițiile [art. 291 alin. \(2\) din Legea nr. 95/2006](#) privind reforma în domeniul sănătății, republicată, cu modificările și completările ulterioare, ținând cont de prevederile [art. 4 din Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#) pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, luând în considerare [art. 4 alin. \(5\) pct. 11 din Legea nr. 134/2019](#) privind reorganizarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, precum și pentru modificarea unor acte normative, în temeiul [art. 7 alin. \(4\) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010](#) privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare, și al [art. 17 alin. \(5\) din Statutul Casei Naționale de Asigurări de Sănătate](#), aprobat prin [Hotărârea Guvernului nr. 972/2006](#), cu modificările și completările ulterioare, ministrul sănătății și președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate emit următorul ordin:

Articolul I

Anexa nr. 1 la [Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008](#) pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin [Hotărârea Guvernului nr. 720/2008](#), publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 și 531 bis din 15 iulie 2008, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform [anexei*](#) care face parte integrantă din prezentul ordin.

*) Anexa se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 982 bis, care se poate achiziționa de la Centrul pentru relații cu publicul al Regiei Autonome „Monitorul Oficial”, București, șos. Panduri nr. 1.

Articolul II

Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

Ministrul sănătății,

Victor Sebastian Costache

Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,

Adela Cojan

ANEXĂ

ANEXĂ din 2 decembrie 2019

privind modificarea și completarea anexei nr. 1 la [Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 1.301/500/2008](#) pentru aprobarea protocoalelor terapeutice privind prescrierea medicamentelor aferente denumirilor comune internaționale prevăzute în Lista

cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, aprobată prin **Hotărârea Guvernului nr. 720/2008**

Notă

Conținută de **ORDINUL nr. 1.801/1.113/2019** publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 982 din 5 decembrie 2019.

MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

la anexa nr. 1 la Ordinul ministrului sănătății publice și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate **nr. 1.301/500/2008**

1. După poziția 269 se introduc 8 noi poziții, pozițiile 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276 și 277, cu următorul cuprins:

NR.	COD PROTOCOL	TIP	DENUMIRE
1.	270	L01XC02	DCI RITUXIMABUM
2.	271	L01XX50	DCI IXAZOMIB
3.	272	L01XE39	DCI MIDOSTAURINUM
4.	273	L01XC31	DCI AVELUMABUM
5.	274	L01BC59	DCI COMBINATI (TRIFLURIDINUM + TIPIRACILUM)
6.	275	L01XE28	DCI CERITINIBUM
7.	276	A16AX14	DCI MIGALASTATUM
8.	277	L04AC11	DCI SILTUXIMABUM

2. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 87 cod (L014C): DCI RITUXIMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 87 cod (L014C): DCI RITUXIMABUM (original și biosimilar)

Indicații:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV
3. Leucemia limfatică cronică CD20+
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ [limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL (nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma), etc.]

Criterii de includere:

1. Limfom nonHodgkin difuz cu celula mare B CD20+
 - a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapia tip CHOP sau CHOP-like.
 - b. tratament de linia a 2-a și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN
2. Limfom folicular CD20+ stadiul III-IV:
 - a. netratat anterior, în asociere cu chimioterapie
 - b. chimioresistent în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie
 - c. care a recidivat ≥ 2 ori după chimioterapie în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie
3. Leucemia limfatică cronică CD20+
 - a. netratată anterior sau recăzută, în asociere cu chimioterapie
 - b. pacienți adulți care au primit anterior cel puțin un tratament - în asociere cu venetoclax
4. Alte tipuri de limfoame CD20+ (limfom de manta, limfom Burkitt, NLPHL, etc)
 - a. tratament de linia 1, a 2-a și linii subsecvente, în combinații terapeutice, conform ghidurilor ESMO și NCCN
5. Terapie de mentinere (administrat la 2-3 luni, timp de 2 ani):
 - a. Limfomul folicular CD20+ netratat anterior care a răspuns la terapia de inducție
 - b. Limfomul folicular CD20+ refractar/recidivat care a răspuns la tratamentul de inducție

Criterii de excludere:

1. Infecții severe, active
2. Hepatita cronică VHB+ activă
3. Hipersensibilitate la substanța activă, la proteinele de soarece sau la excipienții din compoziția produsului.
4. Pacienți sever imunocompromisi.

Metode de diagnostic:

- hemoleucograma+formula leucocitara
- examen medular
- imunofenotiparea limfocitelor din sange sau maduva prin citometrie în flux
- examen histopatologic cu imunohistochimie: biopsia - de cele mai multe ori ganglionara - urmata de examenul histopatologic și imunohistochimic permite incadrarea limfoproliferării în categoria malignitatilor, stabilirea tipului limfocitelor afectate (limfocite B CD20 pozitive, limfocite T) și forma de limfom (agresiv sau indolent). Se poate pune astfel și diagnosticul diferential excluzandu-se alte proliferari benigne sau maligne precum și alte cauze de adenopatii.

** De retinut, diagnosticul histopatologic și imunohistochimic sau imunofenotiparea prin citometrie in flux sunt obligatorii.*

- probe biochimice: fibrinogen, proteina C reactiva, lacticodehidrogenaza serica, functia renala, functia hepatica
- examenele imagistice (radiografie, ecografie, tomografie) permit completarea diagnosticului și stadializarea (stabilirea gradului de extensie al bolii la diagnostic).
- Testele citogenetice si de biologie molecular aduc suplimentar elemente de prognostic, dar nu sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului.
- Testarea infectiei cu virusul hepatitic B trebuie efectuata la toti pacientii inaintea inceperii tratamentului cu rituximab (cel putin AgHBs si anti HBc) deoarece pacientii cu hepatita activa trebuiesc exclusi din tratament iar cei cu serologie pozitiva trebuie sa fie evaluate si sa primeasca acordul specialistului hepatolog.

Tratament :

A. LMNH/LH: asociat cu chimioterapie:

- a.** 375 mg/mp – administrare intravenoasa in ziua 1 a fiecarui ciclu pentru 8 cicluri la 14 zile sau 21 zile sau
- b.** 375 mg/mp – administrare intravenoasa in ziua 1 a primului ciclu, urmata in ciclurile ulterioare de rituximab forma subcutanata in doza fixa de 1400 mg in ziua 1 a fiecarui ciclu – total 8 cicluri

B. LMNH: monoterapie – 375 mg/mp/saptamana-administrare intravenoasa X 4 saptamani

C. LLC:

- a.** asociat cu chimioterapie = 6 cicluri la 28 zile (375 mg/mp administrare intravenoasa in ziua 0 a primului ciclu urmat de 500 mg/mp administrare intravenoasa in ziua 1 a urmatoarelor 5 cicluri)
- b.** in asociere cu venetoclax = rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei de venetoclax (vezi RCP venetoclax) și a primit doza zilnică recomandată de 400 mg venetoclax timp de 7 zile; doza de rituximab este 375 mg/mp in ziua 1 a ciclului 1 (un ciclu are 28 zile), urmata de o doza de 500 mg/mp in ziua 1 a ciclurilor 2 – 6; rituximabul se opreste dupa ciclul 6. Venetoclax trebuie administrat in doza de 400 mg o data/zi timp de maxim 24 luni incepand din ziua 1 a ciclului 1 de rituximab, pana la progresia bolii sau pana la aparitia unei toxicitati inacceptabile.

D. Tratament de mentinere:

- a.** 375 mg/mp administrare intravenoasa la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)
- b.** 1400 mg (doza fixa) administrare subcutanata, la 2 luni timp de 2 ani (12 aplicatii) sau la 3 luni timp de 2 ani (8 aplicatii)

Monitorizarea tratamentului :

- Monitorizare hematologica
- Pacientii trebuiesc monitorizati la intervale regulate din punct de vedere neurologic (aparitia unor simptome neurologice noi sau agravarea unora preexistente) pentru depistarea timpurie a instalarii leucoencefalopatiei multifocale progresive; daca se depisteaza astfel de semne sau apar semne ce nu pot fi clar atribuite acestei afectiuni tratamentul se intrerupe definitiv sau pana la clarificarea etiologiei simptomelor.
- Monitorizare atenta cardiologica la pacientii cu istoric de boala cardiaca sau chimioterapie cardiotoxica
- Monitorizare hepatica – risc de reactivare a hepatitei VHB+

Intreruperea tratamentului:

- a.** progresia bolii sub tratament și pierderea beneficiului clinic
- b.** toxicitate inacceptabila
- c.** reactivare hepatita B
- d.** aparitia leucoencefalopatiei multifocale progresive
- e.** infectii severe, active.

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.

3. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (L034K): DCI BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 100 cod (L034K): DCI BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ

Boala inflamatorie intestinală (BII) cuprinde B. Crohn (BC), colita ulcerativă (CU) și colita în curs de clasificare (Colita nedeterminată).

Diagnosticul complet și stabilirea strategiei terapeutice, inclusiv indicația tratamentului biologic se face prin internare în serviciile de Gastroenterologie care au dotările minime necesare: laborator performant, (și calprotectina, eventual și cu evaluarea nivelului seric și al anticorpilor împotriva produșilor biologici), posibilitatea efectuării endoscopiei digestive superioare și inferioare, Ecografie, ecoendoscopie, imagistică (enteroCT, RMN, Capsula endoscopică). Decizia de întrerupere sau schimbare a agentului terapeutic se face de asemenea prin internare în servicii de gastroenterologie. Urmărirea periodică a pacienților cu BII se poate face și prin ambulatoriile de gastroenterologie sau internare de zi.

Pentru administrarea agenților biologici, pacientul trebuie să semneze Formularul de Consimțământ Informat al pacientului.

Pacienții vor fi înscrși în Registrul național de BII: IBD-Prospect (la data la care acesta va deveni operațional)

I. CRITERII DE DIAGNOSTIC

1. Pentru diagnosticul de boală Crohn este necesară existența criteriilor clinice (numărul scaunelor/24 h, sensibilitate abdominală, scădere din greutate, febră, tahicardie), biologice (VSH, PCR, calprotectina, lactoferina, anemie, hipoalbuminemie) endoscopice (VCE): (afte, ulcere serpiginoase, aspect de piatră de pavaj, afectarea lumenului) histologice (când este posibilă biopsia) (inflamație transmurală, granulom inflamator). Evaluarea gravității se poate face complementar și prin calcularea scorului CDAI.

2. Pentru diagnosticul de colită ulcerativă - scaune diareice cel mai adesea cu sânge, tahicardie, sensibilitate abdominală, febră, probe inflamatorii (VSH, leucocitoză, PCR; calprotectina, anemie) endoscopic sunt prezente parțial sau în totalitate: dispariția desenului vascular, friabilitate, eroziuni, ulcere, sângerări spontane iar histologic se constată infiltrat inflamator în lamina proprie, cript-abcese. Colita ulceroasă fulminantă și colita în curs de clasificare se prezintă cu leziuni extinse (colita stângă extinsă, pancolită) și cu toate criteriile de diagnostic amintite foarte alterate (mai mult de 10 scaune cu sânge, febră, VSH, PCR, calprotectina la valori ridicate etc).

3. Pentru ambele afecțiuni este necesar să existe la inițierea terapiei biologice:

- Consimțământul informat al pacientului
- Excluderea altor cauze de colită (infecțioasă, cu atenție la C. difficile, cu CMV, de iradiere, ischemică, diverticulară, medicamentoasă)
- Screening infecțios - pentru infecțiile sistemice semnificative (HIV; VHB; VHC, TBC), tratamentul anti TNF α se va iniția numai după obținerea avizului favorabil al specialistului pneumolog (în cazul TB). Infecția cu VHC nu este o contraindicație, dar pacientul trebuie monitorizat; infecția cu VHB este o contraindicație relativă; dacă tratamentul cu antiTNF este indispensabil, trebuie precedat de inițierea tratamentului antiviral cu analogi nucleozidici/nucleotidici, iar pacientul trebuie monitorizat adecvat.
- Screening pentru neoplazii, afecțiuni autoimune sau demielinizante, în funcție de riscul individualizat al pacientului
- Screening imagistic (RMN) pentru abcese (intraabdominale/pelvine) care ar contraindica terapia, la pacienții cu boala Crohn forma fistulizantă
- Verificarea inexistenței contraindicațiilor pentru tratamentul biologic.
- Verificarea tuturor caracteristicilor prezentate în RCP-ul și aprobarea ANMDM a medicamentului prescris (indicații, contraindicații, mod de preparare și administrare, reacții adverse, etc.)

II. PRINCIPII TERAPEUTICE ÎN BII:

1. Tratamentul BII urmărește amendarea fazei acute sau a reaprinderilor, instalarea remisiunii și menținerea stării de remisiune.

2. Cu excepția unor forme grave tratamentul BII se desfășoară în trepte pe principiul step-up, adică se începe cu terapia standard monoterapie, standard-terapie asociată, terapie biologică.

3. În formele acute sunt indicate: preparatele 5-ASA, prednisonul și terapia biologică (nu imunomodulatele, cu excepția metotrexatului)

4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii specialiști gastroenterologi, pediatri, chirurghi (pentru tratamentul standard) medici de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

III. TRATAMENTUL STANDARD

1. Colita ulcerativă:

a. Preparatele 5-ASA (sulfasalazină-tb, mesalazină-tb, supozitoare, clismă, olsalazină-tb) reprezintă prima treaptă de tratament în CU în toate formele evolutive atât în inducția remisiunii și pentru menținerea acesteia. Cel mai utilizat preparat este mesalazina (Salofalk, Pentasa) cu următoarele indicații:

- Supozitoare: 1 g/24 în proctite (rectite)
- Clisme: 1 g/24 h în proctite și colite stângi (până la 60 cm)
- Comprimate: 2 - 4 g/zi. Colite stângi, colite stângi extinse, pancolite

În remisiune - menținerea remisiunii dozele se reduc; prin tatonare, la jumătate.

b. Corticosteroizii (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison) se administrează în formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi, Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută.

2. Boala Crohn (BC)

a. Preparatele 5-ASA - sunt indicate doar în formele ușoare și moderate cu localizare ileocolică sau colonică (Pentasa 2 - 4 g/24 h, Salofalk 3 - 4,5 g/zi) atât la inițiere cât și pentru menținerea remisiunii dacă acesta s-a obținut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compuși 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 40 - 60 mg/24 h. Budesonidul (3 - 9 mg/24 h) poate fi o alternativă cu efecte adverse mai reduse.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi, Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatele: Azathioprina (AZA) 2,5 mg/Kg corp/24 h, 6-mercaptopurina (6-MP) 1,5 mg/Kg corp/24 h, sunt utile pentru menținerea remisiunii. Efectul lor devine evident după 3 - 4 luni de administrare. Se administrează încă din faza acută sau la intrarea în remisiune odată cu reducerea treptată a dozelor de corticosteroizi.

d. Metotrexatul (25 mg im/săptămână) poate fi administrat și în faza acută

e. Antibioticele cu spectru larg (Metronidazol, Ciprofloxacina, Rifaximina) sunt utilizate în tratamentul complicațiilor supurative ale BC (abcese supurații perianale, exacerbări bacteriene suprastricturale)

IV. TRATAMENTUL BIOLOGIC

Indicațiile tratamentului biologic (infliximab - original și biosimilar și adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab):

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg+ Imunomodulatori (Azathioprina - 2,5 mg/kg, sau 6-MP - 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg intramuscular/săpt) sau la pacienții cu cortico-dependență, intoleranță sau contraindicații la corticoizi.

b. Boala Crohn fistulizantă, fără răspuns la tratamentul standard, în absența abceselor (ecoendoscopie endorectală, RMN)

c. Postoperator la pacienții cu risc de reactivare a b. Crohn (clinic, biologic, endoscopic)

d. Pacienți cu boala Crohn severă - (fulminantă) care nu răspund în 3 - 5 zile la tratamentul intens cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metilprednisolon/zi), sau la pacienții cu boala severă și minim 2 dintre următoarele caracteristici: debutul sub 40 ani, markerii inflamației peste valorile normale, prezența afectării perianale de la debut, pacienți cu fenotip fistulizant sau stenoizant). În aceste cazuri terapia biologică singură sau în asociere cu un imunosupresor poate constitui prima linie de tratament.

e. Copiii mai mari de 6 ani, cu boala Crohn, în eșec la tratament standard, pot fi tratați cu adalimumab (forme moderate sau severe de boală) sau cu infliximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

a. Colita ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stânga sau stânga extinsă - pancolită, la pacienții adulți, aflați în eșec terapeutic la terapia standard (5- ASA: 2 - 4 g + Prednison (40 - 60 mg) + Imunomodulator (AZA 2 - 2,5 mg/kg, sau 6- MP 1,5 mg/kg, sau Metotrexat 25 mg im/săpt)

b. Colita ulcerativă activă severă la copii între 6 și 17 ani, cu extensie cel puțin E2, aflați în eșec terapeutic la terapia standard - indicație doar pentru infliximab.

c. Colita ulcerativă/colita în curs de clasificare, acută gravă (colita fulminantă), în cazul eșecului terapiei după 3 - 5 zile cu corticoizi iv (echivalent 60 mg metylprednisolon) cu dimensiunile lumenului colonului sub 5,5 cm (eco, CT) - indicație numai pentru infliximab.

NB – Vedolizumab se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colita ulcerativă, forme clinice moderat până la sever active, care au prezentat un răspuns inadecvat, nu au mai prezentat răspuns sau au prezentat intoleranță la tratamentul convențional sau la un antagonist al factorului alfa de necroză tumorală (TNFα).

A. Tratamentul de inducție:

- Adalimumab - original și biosimilar cu administrare subcutanată:

- la adulți - 160 mg inițial, urmat de 80 mg la 2 săptămâni și, ulterior, 40 mg la fiecare 2 săptămâni în colita ulcerativă

- la adulți - 160 mg inițial (sau 80 mg) urmat de 80 mg (sau 40 mg) la două săptămâni, în b. Crohn

- copii cu greutatea < 40 kg - 40 mg inițial, urmat de 20 mg la 2 săptămâni; în cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 80 mg în săptămâna 0 și 40 mg în săptămâna 2.

- Ulterior, doza recomandată, în ambele scheme, este de 20 mg la fiecare 2 săptămâni - în b. Crohn

- copii cu greutatea > 40 kg - 80 mg inițial, urmat de 40 mg în săptămâna 2, iar ulterior - 40 mg la fiecare săptămâni. În cazul în care este necesar un răspuns mai rapid la tratament poate fi utilizată doza de 160 mg în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămâna 2 și câte 40 mg la fiecare 2 săptămâni ulterior. - în b. Crohn

- Infliximab - original și biosimilar

- la adulți și copii > 6 ani inducția se face cu 5 mg/kg, în perfuzie lentă, cu durata de minim 2 ore, 3 aplicații (la 0, 2 și 6 săptămâni) - în b. Crohn și colita ulcerativă.

- Vedolizumab

- La adulți - 300 mg în perfuzie intravenoasă la 0, 2 și 6 săptămâni. - în b. Crohn și colita ulcerativă.

- pacienții cu boala Crohn care nu au răspuns la tratament în săptămânile 0, 2, 6 pot beneficia de administrarea unei perfuzii adiționale de Vedolizumab 300 mg în săptămâna 10

- În b. Crohn, Vedolizumab nu se administrează ca prima linie tratament biologic la pacienții naivi la anti TNF (în acord cu raportul de evaluare HTA), cu excepția celor cu contraindicații documentate la anti -TNF alfa)

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- Infliximab 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni

- Adalimumab, subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni. Vedolizumab - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni.

- La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la vedolizumab se poate optimiza tratamentul prin administrarea vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.

- Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP

C. Evaluarea răspunsului terapeutic

Răspunsul terapeutic la medicamentele anti TNF va fi evaluat la 12 săptămâni de la inițierea terapiei și, ulterior, la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Lipsa răspunsului primar la 12 săptămâni impune renunțarea la terapia inițiată.

Răspunsul terapeutic la vedolizumab va fi evaluat la 10 săptămâni de la inițierea terapiei, la pacienții cu colita ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boala Crohn care au beneficiat de perfuzia adițională la săptămâna 10, ulterior la interval de maxim 6 luni sau de câte ori se suspectează pierderea răspunsului.

Răspunsul terapeutic va fi apreciat prin încadrarea într-una dintre următoarele categorii:

1. Pentru boala Crohn:

a. Remisiune clinică (dispariția simptomelor clinice) clinico-biologică (dispariția simptomelor și a alterărilor biologice existente) endoscopică (vindecarea mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii) - Fistulele se închid iar scorul CDAI < 150 puncte.

b. Răspuns parțial - ameliorare clinico-biologică (ameliorarea simptomelor, reducerea cu 50% a valorilor probelor biologice față de start) scăderea scorului CDAI cu > 100 puncte scăderea drenajului fistulelor cu > 50%

c. Recădere - pierderea răspunsului: reapariția simptomelor, a modificărilor biologice, endoscopice. Valoare predictivă ridicată: creșterea calprotectinei fecale.

2. Pentru colita ulcerativă:

a. Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):

b. Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular

c. Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.

d. Monitorizare după obținerea remisiunii

Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.

e. Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

a. Verificarea complianței la tratament

b. Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau *C. difficile*, etc) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.

c. Optimizare a terapiei prin una dintre variantele:

- Creșterea empirică a dozelor și/sau scăderea intervalului de administrare pentru biologicul/biosimilarului antiTNF folosit anterior, urmată de reevaluarea răspunsului terapeutic la 12 săptămâni.

- Schimbarea agentului antiTNF/Vedolizumab cu Vedolizumab/anti TNF, pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor/si sau scăderea intervalului de administrare, precum și pentru situațiile de recădere sau intoleranță inacceptabilă la tratament. Adăugarea unui imunomodulator (AZA) - poate ameliora răspunsul și prelungi remisiunea.

- Verificarea nivelului seric al agentului antiTNF și anticorpilor antidrog specifici și ghidarea terapiei în funcție de rezultatul acestor determinări (opțiune ideală dar cu accesibilitate foarte limitată în prezent): oprirea tratamentului (nivel normal - fără anticorpi), creșterea dozelor (sau scurtarea intervalului) la nivel scăzut fără anticorpi, schimbarea agentului biologic la nivel scăzut și prezența anticorpilor - (ultimele două variante doar pentru infliximab).

4. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**, ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

*Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 105 cod (L040M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN ARTROPATIA PSORIAZICĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI ADALIMUMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), CERTOLIZUMABUM**, ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), SECUKINUMABUM***

I. Definiția afecțiunii/Factori de prognostic nefavorabil

Artropatia psoriazică (AP) este o artropatie inflamatoare cu prevalența cuprinsă între 0,1 și 1% ce apare la aproximativ o treime din bolnavii afectați de psoriazis, având o distribuție egală între sexe. AP este recunoscută a avea potențial eroziv și distructiv la aproximativ 40-60% din pacienți, cu o evoluție progresivă încă din primul an de la diagnostic. Asemănător cu artrita reumatoidă, artropatia psoriazică poate produce leziuni articulare cronice, deficit funcțional și un exces de mortalitate, cu costuri medicale și sociale semnificative.

Diagnosticul cert de AP este realizat cu ajutorul criteriilor CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis), conform căruia pacientul trebuie să aibă boală inflamatoare articulară (articulații, coloană vertebrală sau enteze) și cel puțin 3 puncte din următoarele 5 categorii:

1. psoriazis (manifest, istoric personal, istoric familial);

2. dactilită;

3. reacții osoase juxta-articulare - periostită (evidențiate radiografic la nivelul mâinilor și picioarelor);

4. absența factorului reumatoid;

5. distrofie unghială.

Artrita definită periferică poate avea următoarele forme clinice:

— oligo-artrita asimetrică;

- poliartrita simetrică;
- artrita IFD;
- artrita mutilantă.

Afectarea axială în AP cuprinde una din următoarele manifestări:

- sacroiliita;
- spondilita;
- entezita ahiliană.

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt evaluați următorii factori de prognostic nefavorabil:

- numărul mare de articulații activ afectate (tumefiate; > 5 articulații tumefiate);
- valori mari ale reactanților de fază acută: PCR/VSH (PCR de peste 5 ori limita superioară a normalului determinată cantitativ în mg/dL; VSH > 50 mm/h);
- modificări distructive/erozive osteo-articulare evidențiate radiologic;
- prezența manifestărilor extra-articulare (în special dactilită).

III. Tratamentul artropatiei psoriazice

Tratamentul remisiv (de fond) al AP este obligatoriu în toate formele active ale bolii. Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (disease-modifying antirheumatic drugs - DMARDs), care se clasifică în: remisive sintetice convenționale (csDMARDs) și remisive biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2015, tratamentul cu csDMARDs reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic). Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii, la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii sunt reprezentate de:

- antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), care se folosesc pentru controlul durerii și a simptomelor, și/sau glucocorticoizii în administrare locală;
- metotrexat: conform EULAR reprezintă csDMARDs de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală (20 mg/săptămână). Pentru creșterea toleranței asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanată sau intramusculară) trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondasetron sau granisetron). Metotrexatul este preferat în forma cu psoriazis manifest deoarece el prezintă eficacitate demonstrată și în afectarea cutanată.
- leflunomid: utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doză uzuală de 20 mg/zi oral;
- sulfasalazină: utilizată ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat sau la pacienții non-responsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte csDMARD, în doza de întreținere uzuală de minim 2 g/zi, crescută până la 3 g/zi (în funcție de toleranță);
- ciclosporina: 3-5 mg/kgc/zi oral;

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere. Asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament, făcându-se prin calcularea unui indice cumulativ numit indicele de activitate a bolii în artropatia psoriazică (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis - DAPSA), care include:

- numărul articulațiilor dureroase (NAD): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 de articulații;
- numărul articulațiilor tumefiate (NAT): evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 66 de articulații;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient (PtGA) pe o scală analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- evaluarea durerii de către pacient (PtPain) pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Formula de calcul DAPSA este următoarea: $NAD_{68} + NAT_{66} + PtGA \text{ (VAS în cm)} + PtPain \text{ (VAS în cm)} + CRP \text{ (mg/dL)}$.

În evaluarea semnificației DAPSA se țin cont de următoarele definiții:

- remisiune: DAPSA ≤ 4 ;
- activitate scăzută a bolii (LDA): $4 < \text{DAPSA} \leq 14$;
- activitate moderată a bolii (MDA): $14 < \text{DAPSA} \leq 28$;
- activitate ridicată a bolii (HDA): DAPSA > 28 .

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns DAPSA. Astfel:

- scăderea (reducerea) cu 85% a DAPSA (DAPSA85) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns bun la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 75% a DAPSA (DAPSA75) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns moderat la tratament;
- scăderea (reducerea) cu 50% a DAPSA (DAPSA50) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament) semnifică răspuns minor la tratament.

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3-6 luni), iar medicul curant va adapta și va modifica schema de tratament, utilizând DAPSA ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie reconsiderată, ca preparate, doze sau scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca responder sau nonresponder la tratamentul cu csDMARDs, situație în care se poate indica utilizarea terapiei blocante de TNF α . Pacienții cu AP activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului csDMARDs, necesită utilizarea de tratament biologic. Prescrierea acestuia va fi făcută numai la indicația medicului reumatolog, care va ține cont de particularitățile cazului și de caracteristicile fiecărui preparat biologic, așa cum sunt descrise în rezumatul caracteristicilor fiecărui produs, de recomandările ghidurilor terapeutice (EULAR) și a protocoalelor de prescriere aprobate. Complexitatea și riscurile terapiei biologice impun supravegherea permanentă a pacientului de către medicul curant în centre de specialitate reumatologice. În vederea inițierii unei terapii biologice, medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații dureroase;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații tumefiate;
- evaluarea globală a activității bolii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0-10);
- evaluarea durerii de către pacient pe scala analogă vizuală (VAS) în centimetri (0- 10);
- PCR cantitativ (în mg/dL).

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse într-o aplicație informatică numită Registrul Român de boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu AP în tratamentul biologic cu blocați de TNF α (adalimumabum original și biosimilar, certolizumab, etanerceptum original și biosimilar, golimumabum, infliximabum original și biosimilar) și blocați de IL17 (secukinumabum)

Pentru includerea unui pacient cu AP în terapia biologică este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. diagnostic cert de AP conform criteriilor CASPAR;
2. pacienți cu AP severă, cu activitate ridicată a bolii (DAPSA > 28), în ciuda tratamentului administrat.

Pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

- 5 articulații dureroase și tumefiate (evaluarea articulară la artropatia psoriazică se face pentru 68 articulații dureroase și 66 articulații tumefiate; prezența dactilitei sau a entezitei se cuantifică drept o articulație);
- PCR de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale, determinată cantitativ în mg/dL.

3. Eșecul la terapia convențională:

- pacienții cu AP fără factori de prognostic nefavorabil, nonresponsivi la csDMARDs, corect administrate (atât ca doze, cât și ca durată a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice, cu durata de minim 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);
- pacienți cu AP cu factori de prognostic nefavorabil nonresponsivi după utilizarea a cel puțin o terapie remisivă sintetică administrată în doză maximă cu durată de minim 12 săptămâni reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament având documentație medicală);

- pacienți cu AP predominant axială, activă (BASDAI > 6) nonresponsivi după utilizarea a cel puțin la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare, chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială;
- pacienți cu AP cu entezită și/sau dactilită activă nonresponsivi la 2 AINS administrate în doză maximă pe o perioadă de 6 săptămâni fiecare și/sau injecții locale de glucocorticoizi chiar dacă terapia cu csDMARDs nu a fost încercată, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în tratamentul acestor determinări ale bolii.

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice.

În cazul în care medicul curant decide să nu indice metotrexat, motivul acestei decizii va fi explicit menționat, iar prezența unor eventuale contraindicații sau reacții adverse va fi adecvat documentată.

Definirea unui caz ca fiind non-responder la csDMARDs se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă recomandată uzual și tolerată din preparatul remisiv respectiv, excepție făcând pacienții cu AP predominant axială și pacienții cu AP cu entezită și/sau dactilită activă la care utilizarea de AINS este suficientă în dozele maxime în ultimele 12 săptămâni, deoarece csDMARDs nu și-au dovedit eficacitatea în boala axială și în AP cu entezită și/sau dactilită.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu artropatie psoriazică de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGR (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de 1 an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatitice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sunt: pentru virusul hepatitic B (VHB): AgHBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică a AP poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screeningului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatitice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatitice la pacienții cu terapii biologice medicul curant va utiliza recomandările în extenso din Ghidul de tratament al artropatiei psoriazice elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca prima soluție terapeutică biologică oricare dintre următorii inhibitori TNF α (listați în ordine alfabetică: adalimumab original sau biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar) sau secukinumab, fără a se acorda preferință sau prioritate unui produs în funcție de particularitățile cazului. Schemele terapeutice sunt următoarele:

- adalimumabum (original, biosimilar): 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat;

- certolizumab: 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original, biosimilar): 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat.
- golimumabum: 50 mg injectabil subcutanat administrat o dată pe lună în aceeași dată a fiecărei luni. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg se crește doza la 100 mg o dată pe lună în aceeași dată a lunii.
- infliximabum (original, biosimilar): în doze de 5 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni.
- secukinumabum: doza recomandată este de 150 mg/săptămână subcutanat (1 injecție la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 150 mg/lună subcutanat (1 injecție în fiecare lună). Doza de 300 mg/săptămână subcutanat la săptămânile 0, 1, 2, 3 și 4, ulterior de 300 mg /lună subcutanat, se utilizează la pacienții cu artropatie psorizică, care nu au răspuns corespunzător la terapia cu medicamente anti-TNFα utilizate anterior. Fiecare doză de 300 mg este administrată sub forma a două injecții subcutanate de 150 mg. La pacienții care au început tratament cu secukinumabum 150 mg și nu au atins tinta terapeutică (conform definiției de mai jos la capitolul „Continuarea tratamentului”), se poate crește doza de secukinumabum la 300 mg/lună.

Conform noilor recomandări și evidențe nu este obligatorie asocierea biologicului cu un remisiv sintetic convențional. Acesta poate fi continuat la latitudinea medicului curant pentru prevenirea apariției de anticorpi anti-medicament biologic.

Tratamentul biologic inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face la fiecare 24 săptămâni de tratament.

Evaluarea răspunsului la tratament

Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD) din 68 de articulații;
- numărul de articulații tumefiate (NAT) din 66 de articulații;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- scala analogă vizuală (VAS în centimetri 0-10) pentru evaluarea durerii de către pacient;
- PCR (cantitativ) în mg/dL;
- indicele cumulativ DAPSA.

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice „treat to target”, obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat (responder) și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii ($DAPSA \leq 4$) sau cel puțin a activității scăzute a bolii ($4 < DAPSA \leq 14$). Până la obținerea acestui obiectiv se acceptă un răspuns bun sau moderat la tratament ($DAPSA_{85}$, $DAPSA_{75}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea tratamentului biologic).

Se definesc ca nonresponderi la tratamentul administrat acei pacienți care au un răspuns minor la tratament respectiv o scădere cu 50% a DAPSA ($DAPSA_{50}$) față de evaluarea inițială (înainte de inițierea respectivului tratament biologic) menținându-se în boală cu activitate moderată ($14 < DAPSA \leq 28$) sau înaltă ($DAPSA > 28$).

În cazul pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se înregistrează o pierdere a răspunsului, definite prin prezența unui răspuns minor la tratament, respectiv ameliorare doar cu 50% a valorii DAPSA ($DAPSA_{50}$) între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la activitatea joasă sau de la activitate joasă la activitate moderată), se impune schimbarea terapiei administrate.

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

Schimbarea terapiei biologice

La pacienții non-responderi la primul tratament biologic administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice,

putând alege un alt inhibitor TNF α (pe care pacientul nu l-a mai încercat, listați în ordine alfabetică: adalimumabum original sau biosimilar, certolizumab, etanerceptum original sau biosimilar, golimumabum, infliximabum original sau biosimilar), sau secukinumabum, în dozele adecvate, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adverse (inversul afirmației fiind și el corect).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate. Conform EULAR, lipsa răspunsului la 3 luni de la inițierea unei terapii impune schimbarea acesteia.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei.

Atitudinea la pacienții aflați în remisiune persistentă (boală inactivă)

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic, se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă (definită prin DAPSA ≤ 4 sau absența activității bolii la nivel articular periferic și axial, cutanat, unghial, absența entezitei și a dactilitei, prezența valorilor normale a VSH și PCR) la două evaluări consecutive la interval de 6 luni se recomandă ca tratamentul biologic administrat să fie redus progresiv prin creșterea intervalului dintre administrări. Aceasta reducere a expunerii la terapie biologică se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la dozele/frecvența inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală. Reducerea expunerii la terapie biologică va fi aplicată cu acordul scris al pacientului, numai după ce acesta a fost informat de medicul curant asupra avantajelor și riscurilor spațierii intervalului de administrare.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic se face după cum urmează:

- adalimumabum (original sau biosimilar) 40 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 8 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanerceptum (original sau biosimilar) pentru doza de 50 mg/săpt. injectabil subcutanat - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumabum 50 mg injectabil subcutanat - se crește intervalul la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximabum (original sau biosimilar) utilizat în doza care a indus remisiunea - se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, fără a se depăși intervalul de 16 săptămâni între administrări;
- secukinumabum 150/300 mg injectabil subcutanat se crește intervalul la 6 săptămâni pentru 6 luni, apoi la 2 luni, în aceeași dată a lunii, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau contraindicații pentru acestea

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant
2. tratamentul biologic este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere / continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab (original sau biosimilar), certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. sarcina/alăptarea; la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică-ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;
5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;
6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;
7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente fără aviz oncologic.
8. orice contraindicații recunoscute ale terapiilor biologice, conform RCP fiecărui produs;
9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;
10. pierderea calității de asigurat;

11. în cazul non-aderenței la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice, având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

12. pentru infliximab original sau biosimilar, readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

13. insuficiența cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV), cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

14. pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like, cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice.

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de AP conform criteriilor CASPAR;
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau non-articulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, VAS pacient, deficite funcționale);
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ);
- rezultatele screening-ului pentru tuberculoză (inclusiv rezultat test QuantiFERON), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante;
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic);
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAPSA și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/boală cu activitate scăzută;
- apariția și evoluția în caz de reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

Scala analogă vizuală (VAS) este completată direct de pacient pe fișă, acesta semnând și datând personal.

Pentru inițierea terapiei biologice se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic, precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

5. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFliximabUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR),

GOLIMUMABUM**, CERTOLIZUMABUM**, RITUXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**, ABATACEPTUM** ȘI A REMISIVELOR SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB**, TOFACITINIB** se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

*Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 108 cod (L043M): PROTOCOL TERAPEUTIC ÎN POLIARTRITA REUMATOIDĂ PRIVIND UTILIZAREA AGENȚILOR BIOLOGICI: INFLIXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**, CERTOLIZUMABUM**, RITUXIMABUM** (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**, ABATACEPTUM** ȘI A REMISIVELOR SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB**, TOFACITINIB***

I. Definiția afecțiunii/Diagnostic/Factori prognostici

Poliartrita reumatoidă reprezintă forma cea mai frecventă de reumatism inflamator, afectând aproximativ 1% din populația generală. Netratată sau tratată necorespunzător are de obicei o evoluție severă și progresiv agravantă, generând durere și inflamație articulară, distrucții osteocartilaginoase definitive și handicap funcțional semnificativ. Severitatea bolii rezultă din faptul că peste 50% din pacienți își încetează activitatea profesională în primii 5 ani de boală, iar la 10% din cazuri apare o invaliditate gravă în primii 2 ani de evoluție. Apariția unor leziuni viscerale este responsabilă de o scurtare a duratei medii de viață cu 5 până la 10 ani. Având în vedere severitatea potențială și riscul de complicații, diagnosticul PR trebuie confirmat într-un stadiu cât mai precoce și în acest sens pacientul va fi îndrumat către un medic reumatolog.

Diagnosticul cert de poliartrita reumatoidă va fi confirmat de medicul reumatolog, cât mai devreme față de debutul bolii, conform criteriilor de clasificare EULAR/ACR 2010. Populația-țintă de pacienți la care se aplică aceste criterii este reprezentată de pacienți cu cel puțin o articulație tumefiată și la care prezența sinovitei nu poate fi explicată de o altă boală. Sunt evaluate cantitativ un număr de 4 domenii, conform tabelului de mai jos, pentru diagnosticul de PR fiind necesare minimum 6 puncte din 10 posibile (Tabel 1).

În aprecierea potențialului evolutiv al bolii sunt considerați factori de prognostic nefavorabil următorii:

- vârsta sub 45 ani la debut;
- un titru înalt al factorilor reumatoizi sau al anticorpilor anti-CCP (de peste 10 ori valoarea normală);
- valori mari ale reactanților de fază acută: proteina C reactivă > 5 ori limita superioară a normalului sau VSH > 50 mm/1 h;
- numărul mare de articulații tumefiate (> 5 articulații tumefiate);
- eroziuni evidențiate imagistic;
- status funcțional alterat (HAQ peste 1,5);
- prezența manifestărilor extra-articulare (noduli reumatoizi, sindrom Felty sau vasculită sau altele).

II. Tratamentul remisiv al poliartritei reumatoide, evaluare, criterii de includere și excludere, scheme terapeutice pentru terapia biologică și cu remisie sintetice țintite

Tratamentul remisiv (de fond) al poliartritei reumatoide este obligatoriu în toate formele active ale bolii.

Nomenclatura utilizată în acest protocol respectă recomandările actuale EULAR: terapii remisive sau modificatoare de boală (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), care se clasifică în:

- remisie sintetice (sDMARDs), cu subtipurile: sintetice convenționale (csDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs);
- remisie biologice (bDMARDs), care pot fi originale (boDMARDs) sau biosimilare (bsDMARDs).

Conform recomandărilor EULAR, revizia 2013/2016, tratamentul cu remisie sintetice convenționale reprezintă prima linie terapeutică, este obligatoriu în toate formele active ale bolii și trebuie început cât mai devreme de la stabilirea diagnosticului (ideal în primele 6 săptămâni de la diagnostic).

Tabel 1. Criteriile de clasificare a poliartritei reumatoide conform EULAR/ACR 2010

A. Afectarea articulară ¹	Puncte
1 articulație mare ²	0
2-10 articulații mari	1
1-3 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari) ³	2
4-10 articulații mici (cu sau fără afectare a articulațiilor mari)	3
> 10 articulații (cu cel puțin o articulație mică) ⁴	5
B. Serologie (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁵	
FR și anticorpi anti-CCP negativi	0
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mic	2
FR sau anticorpi anti-CCP pozitivi în titru mare	3
C. Reactanți de fază acută (cel puțin un test necesar pentru diagnostic) ⁶	
PCR și VSH normale	0
PCR sau VSH crescute	1
D. Durata simptomelor ⁷	

< 6 săptămâni	0
> 6 săptămâni	1
Note: 1. afectarea articulară se referă la orice articulație dureroasă sau tumefiată la examinare, care pot fi confirmate de evidențierea imagistică a sinovitei. Primele articulații carpo-metacarpiene, primele articulații metatarsofalangiene și articulațiile interfalangiene distale nu se evaluează. 2. articulații mari sunt: umerii, coatele, șoldurile, genunchii, articulațiile tibio-tarsiene. 3. articulații mici sunt: metacarpofalangiene, interfalangiene proximale, metatarsofalangiene, interfalangiană a policelui, radiocubito-carpene. 4. se referă la orice combinație de articulații mari cu cel puțin o articulație mică, inclusiv articulații nespecificate anterior (de exemplu temporomandibulare, acromioclaviculare, sternoclaviculare etc.). 5. valori negative se referă la valori în unități internaționale mai mici sau egale cu valoarea superioară a normalului (VSN); titrul mic se referă la valori mai mari decât VSN dar mai mici sau egale cu de 3 ori VSN a laboratorului; titrul mare se referă la valori mai mari de 3 ori VSN. În cazurile în care testarea FR este disponibilă numai ca test calitativ (rezultat cu FR negativ sau pozitiv), un rezultat pozitiv va fi catalogat drept FR în titru mic. 6. valorile normale sau crescute se determină conform standardelor laboratorului local. 7. durata simptomelor se referă la auto-evaluarea pacientului asupra perioadei semnelor de sinovită (durere, tumefacție, sensibilitate) la articulațiile afectate clinic la momentul evaluării, indiferent de tratament. Abrevieri: FR - factor reumatoid, CCP - cyclic citrullinated peptides, PR - poliartrită reumatoidă, PCR - proteina C reactivă, RCC - radiocubito-carpene, VSH - viteză de sedimentare a hematilor.	

Obiectivul terapeutic urmărit este obținerea:

- remisiunii bolii, ori de câte ori este posibil (cel mai frecvent în formele de boală depistate timpuriu, cu inițierea precoce a tratamentului);
- activității joase a bolii (LDA), la cazurile la care nu se poate obține remisiunea (cel mai frecvent în formele constituite de boală).

Cele mai utilizate terapii remisive sintetice convenționale sunt reprezentate de:

- metotrexat - conform EULAR reprezintă medicația remisivă sintetică convențională de primă alegere, cu excepția cazurilor când există contraindicații majore, în doza de întreținere uzuală: 20 mg/săptămână (în funcție de toleranță), de regulă oral. Pentru creșterea toleranței, asocierea de folat este de regulă recomandată, iar administrarea injectabilă (subcutanat sau intramuscular) a metotrexatului trebuie luată în calcul pentru creșterea biodisponibilității și reducerea riscului de efecte adverse digestive (alături de administrarea de domperidonă și antiemetice: ondansetron sau granisetron);
- leflunomid - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la metotrexat, în doza uzuală de 20 mg/zi;
- sulfasalazina - utilizat ca alternativă la metotrexat doar atunci când acesta este contraindicat ori la pacienții nonresponsivi, cu răspuns insuficient sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice, doza de întreținere uzuală minim 2 g/zi, crescută la nevoie până la 3 g/zi (funcție de toleranță);
- hidroxiclorochina - utilizată de obicei în asociere cu alte remisive sintetice convenționale majore (de exemplu: metotrexat, leflunomid, sulfasalazină), din cauza eficacității relative mai mici; utilizarea sa, ca a doua opțiune de remisiv sintetic, în afara metotrexat, nu este considerată suficientă pentru indicația de terapie biologică și sintetică țintită (tsDMARDs); doza uzuală de 400 mg/zi;
- următoarele 2 preparate remisive sintetice convenționale au în prezent, conform EULAR, indicație foarte limitată în PR, rezervată doar formelor nonresponsive, care nu au răspuns la nicio altă terapie sintetică sau biologică sau care au dezvoltat reacții adverse la alte remisive sintetice sau biologice, fiind utilizate doar în situații excepționale:
 - ciclosporina A, în doză uzuală de 3 - 5 mg/kgc/zi;
 - azatioprina, în doză uzuală de 100 mg/zi.

În funcție de particularitățile cazului tratat și de gradul de activitate a bolii, medicul curant formulează schema de tratament și indică aceste preparate remisive, care se pot utiliza singure sau în asociere, iar asocierea trebuie de obicei să includă metotrexat.

Glucocorticoizii în doze mici ($\leq 7,5$ mg/zi) trebuie avuți în vedere ca parte a strategiei terapeutice inițiale (în asociere cu unul sau mai multe remisive sintetice convenționale), însă tratamentul trebuie redus și oprit cât mai rapid posibil.

Evaluarea activității bolii

Evaluarea activității bolii este obligatorie pentru alegerea schemei terapeutice și evaluarea gradului de răspuns la tratament; se face prin calcularea unui indice cumulativ numit scorul activității bolii (DAS28).

Indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile include:

- NAD: numărul articulațiilor dureroase;
- NAT: numărul articulațiilor tumefiate;
- VAS: scală analogă vizuală (mm) pentru evaluarea globală a activității bolii, de către pacient;
- VSH (la 1 h) sau proteina C reactivă cantitativ.

În evaluarea semnificației DAS28 se ține cont de următoarele definiții:

- $DAS28 \leq 2,6$ = remisiune;
- $DAS28 > 2,6$ și $\leq 3,2$ = activitate scăzută a bolii (LDA);
- $DAS28 > 3,2$ și $< 5,1$ = activitate moderată a bolii (MDA);
- $DAS28 \geq 5,1$ = activitate ridicată a bolii (HDA).

Pentru aprecierea răspunsului la tratament se vor folosi criteriile de răspuns EULAR, utilizând DAS28 (Tabel 2):

Tabel 2. Criteriile EULAR de răspuns la tratament a PR folosind DAS28

	scăderea DAS28		
nivel DAS atins	$> 1,2$	$0,6-1,2$	$< 0,6$
$DAS28 < 3,2$	răspuns bun	răspuns moderat	fără răspuns
$3,2 \leq DAS28 \leq 5,1$	răspuns moderat	răspuns moderat	fără răspuns
$DAS28 > 5,1$	răspuns moderat	fără răspuns	fără răspuns

Evoluția bolii va fi strâns monitorizată, clinic și biologic (lunar sau cel puțin o dată la fiecare 3 - 6 luni), iar medicul curant va adapta și modifica schema de tratament, utilizând DAS28 ca indicator global de evoluție al afecțiunii, ținta terapeutică fiind obținerea remisiunii sau atingerea unui grad scăzut de activitate a bolii. Nu este recomandată utilizarea de parametri individuali (clinici sau biologici) pentru a aprecia evoluția bolii sub tratament, aplicarea indicilor compoziți fiind întotdeauna superioară. Dacă nu se obține nicio îmbunătățire în interval de cel mult 3 luni de la inițierea terapiei sau dacă obiectivul terapeutic nu este atins în 6 luni, terapia trebuie ajustată, ca preparate, doze ori scheme terapeutice.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate încadra cazul ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la tratamentul remisiv sintetic convențional, situație în care se poate indica utilizarea terapilor biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs).

Pacienții cu poliartrită reumatoidă activă, la care boala nu poate fi satisfăcător controlată prin aplicarea corectă a tratamentului remisiv sintetic convențional, necesită utilizarea de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

În vederea inițierii unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), medicul curant va înregistra o serie de parametri de activitate a bolii, între care următorii sunt obligatorii:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- redoarea matinală (în minute);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (determinată cantitativ, nu se admit evaluări calitative sau semicantitative), determinarea este obligatorie, chiar dacă nu este folosită la calculul DAS28.

Datele medicale ale pacientului vor fi introduse în aplicația informatică numită Registrul Român de Boli Reumatice (RRBR).

Criterii de includere a pacienților cu poliartrită reumatoidă în tratamentul cu agenții biologici infliximabum (original și biosimilar), etanerceptum (original și biosimilar), adalimumabum (original și biosimilar), golimumabum, certolizumabum, rituximabum (original și biosimilar), tocilizumabum, abataceptum și cu remisiive sintetice țintite (baricitinib, tofacitinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisiive sintetice țintite (tsDMARD) este necesară îndeplinirea simultană a următoarelor 4 criterii:

1. Diagnostic cert de poliartrită reumatoidă conform criteriilor ACR/EULAR (2010);

2.

a) Pacienți cu poliartrită reumatoidă severă, cu activitate ridicată a bolii ($DAS > 5,1$), în pofida tratamentului administrat;

b) Pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii ($DAS28 > 3,2$) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil (conform criteriilor prezentate la pct. 1). Pentru oricare categorie 2.a) și 2.b), pacienții trebuie să prezinte cel puțin:

- 5 sau mai multe articulații cu sinovită activă (articulații dureroase și tumefiate);
- și 2 din următoarele 3 criterii:
- redoare matinală peste 60 de minute;
- VSH > 28 mm la o oră (respectiv peste 50 mm/h pentru pct. 2b);
- proteina C reactivă > 3 ori (respectiv de 5 ori pentru pct. 2b) limita superioară a valorilor normale.

Indicele DAS28 se calculează conform practicii uzuale (automat în cazul utilizării aplicației on-line RRBR) în varianta cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS, VSH sau CRP). Medicul curant poate alege să calculeze DAS28 cu oricare dintre cei doi reactanți de fază acută, va ține însă cont că pentru toate evaluările ulterioare va trebui să utilizeze același parametru care a fost folosit la prima evaluare.

3. Cazuri de poliartrită reumatoidă care nu au răspuns la terapia remisivă sintetică convențională, corect administrată (atât ca doze, cât și ca durate a terapiei), respectiv după utilizarea a cel puțin 2 terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni fiecare, dintre care una este de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate). Pentru categoria de pacienți cu poliartrită reumatoidă precoce (< 2 ani de la debut), cu activitate medie a bolii (DAS > 3,2) în pofida tratamentului administrat, dar cu prezența a cel puțin 5 factori de prognostic nefavorabil, este necesară utilizarea unei singure terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

4. Absența contraindicațiilor recunoscute pentru terapiile biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs). Definirea unui caz ca având lipsă de răspuns sau răspuns parțial la terapia remisivă sintetică convențională se face prin persistența criteriilor de activitate, după 12 săptămâni de tratament continuu, cu doza maximă uzual recomandată și tolerată din preparatul remisiv convențional respectiv. Pentru a fi relevante, evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru excluderea contraindicațiilor de terapie biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regula 4 săptămâni).

Screeningul necesar înainte de orice inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs)

1. Tuberculoza

Înainte de inițierea terapiei se va evalua riscul pacientului cu poliartrită reumatoidă de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile riscului epidemiologic mare al acestei populații. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT) ≥ 5 mm se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

Pentru detalii legate de definirea pacienților cu risc crescut și a conduitei de urmat, precum și a situațiilor particulare întâlnite în practică, medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie.

2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei cu un agent biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminaze înainte de inițierea unei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC. Decizia de inițiere a terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau terapii remisive sintetice convenționale, cu durata de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

Pentru detalii legate de managementul infecției cu virusuri hepatice la pacienții cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările in extenso din Ghidul de tratament al poliartritei reumatoide elaborat de Societatea Română de Reumatologie și protocoalele terapeutice din hepatitele cronice aprobate de Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate.

Scheme terapeutice în tratamentul cu agenții biologici și terapii sintetice țintite (tsDMARDs)

Conform recomandărilor EULAR, medicul curant poate alege ca primă soluție terapeutică biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) oricare dintre următoarele (fără a se acorda preferință sau prioritate unei clase):

- inhibitori TNF (listați în ordine alfabetică: adalimumab original și biosimilar, certolizumab pegol, etanercept original sau biosimilar, golimumab, infliximab original sau biosimilar);
- abatacept;

- tocilizumab;
- în anumite circumstanțe (detaliate ulterior), rituximab (original și biosimilar);
- sau un preparat sintetic țintit (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib)

Tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) inițiat este continuat atâta vreme cât pacientul răspunde la terapie (îndeplinind criteriile de ameliorare de mai jos) și nu dezvoltă reacții adverse care să impună oprirea terapiei. Evaluarea răspunsului la tratament se face de regulă la fiecare 24 săptămâni de tratament. De regulă, orice terapie biologică (inclusiv tocilizumab) și sintetică țintită (tsDMARDs) se recomandă a fi administrată asociat cu un remisiv sintetic convențional (de regulă unul singur, cel mai frecvent utilizat fiind metotrexat, pentru care se recomandă o doză minimă de 10 mg/săptămână), care este menținut și după inițierea biologicului sau remisivului sintetic țintit (tsDMARDs). În cazul în care din motive obiective, documentate corespunzător, nu este posibilă utilizarea concomitentă a niciunui remisiv sintetic convențional, se recomandă utilizarea preferențială de tocilizumab sau de sintetic țintit (tsDMARDs). De menționat că în conformitate cu rezumatele caracteristicilor produselor aprobate, următoarele terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) pot fi utilizate în monoterapie, în situații speciale ce trebuie documentate: adalimumab original și biosimilar, certolizumab, etanercept original sau biosimilar, tsDMARDs (baricitinib, tofacitinib). Evaluarea răspunsului la tratament este apreciat prin urmărirea următorilor parametri clinici și de laborator:

- numărul de articulații dureroase (NAD);
- numărul de articulații tumefiate (NAT);
- scala analogă vizuală (VAS în milimetri) pentru evaluarea globală a activității bolii de către pacient;
- VSH (la 1 oră);
- proteina C reactivă (cantitativ), a cărei determinare este obligatorie, chiar dacă nu este folosit la calculul DAS28;
- indicele cumulativ DAS28 cu 4 variabile (NAD, NAT, VAS și nivel VSH sau CRP).

Pentru a fi relevante, toate evaluările (clinice și de laborator) privind activitatea bolii, precum și cele pentru identificarea unor potențiale reacții adverse vor fi efectuate într-o perioadă relativ scurtă (ce nu va depăși de regulă 4 săptămâni). În conformitate cu recomandările EULAR și principiile strategiei terapeutice „treat to target (T2T)” obiectivul terapeutic este reprezentat de obținerea remisiunii, iar în cazurile în care aceasta nu este posibilă, de obținerea unei activități joase a bolii.

Continuarea tratamentului

În cazul pacienților în curs de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) (inclusiv cei provenind din cazuri pediatrice, terapii inițiate în străinătate sau alte situații justificate, corespunzător documentate), pacientul este considerat ameliorat și poate continua tratamentul cu condiția atingerii obiectivului terapeutic, respectiv atingerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și respectiv 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Medicul curant este singurul care poate evalua corect gradul de răspuns la terapie și poate recomanda continuarea sau schimbarea tratamentului administrat. Schimbarea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs): la pacienții având lipsă de răspuns sau răspuns moderat (vezi Tabel 2) la primul tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) administrat sau care au dezvoltat o reacție adversă documentată care să impună oprirea respectivului tratament, medicul curant va recomanda utilizarea altei terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), putând alege, conform recomandărilor EULAR, între oricare dintre următoarele opțiuni (alegerea făcându-se în funcție de particularitățile cazului, de evoluția și de severitatea bolii):

- un alt inhibitor TNFα biosimilar sau original, pe care pacientul nu l-a mai încercat, cu mențiunea că nu este permisă folosirea unui biosimilar după un produs original care nu a fost eficient sau a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect); conform recomandărilor EULAR este în mod explicit permisă utilizarea unui al doilea inhibitor de TNFα după eșecul primului; în cazul eșecului celui de-al doilea blocant TNFα din motive de eficacitate, se recomandă utilizarea unei terapii cu un alt mod de acțiune;
- abatacept;
- rituximab (original și biosimilar);
- tocilizumab;
- terapie sintetică țintită (tsDMARDs) (baricitinib, tofacitinib).

În cazul în care medicul curant constată lipsa de răspuns la tratamentul administrat sau apariția unei reacții adverse care să impună oprirea tratamentului, acesta poate recomanda modificarea schemei terapeutice înainte de împlinirea celor 24 de săptămâni prevăzute pentru evaluarea uzuală de eficacitate.

Același protocol de modificare a schemei de tratament se repetă ori de câte ori este nevoie, respectiv pacientul nu mai răspunde la terapie sau dezvoltă o reacție adversă care să impună oprirea terapiei. În cazul

pacienților care au răspuns la tratament, dar la care se terapii remisive sintetice convenționale, cu durată de minimum 12 săptămâni, de obicei reprezentată de metotrexat (cu excepția cazurilor cu contraindicație majoră la acest preparat sau a cazurilor care nu tolerează acest tratament, corespunzător documentate).

A. Clasa blocaților de TNF α : adalimumab (original și biosimilar), certolizumab, etanercept (original și biosimilar), golimumab, infliximab (original și biosimilar)

1. Adalimumab (original și biosimilar): se utilizează în doze de 40 mg o dată la 2 săptămâni, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

2. Certolizumab: se utilizează în doze de 200 mg x 2, injectabil subcutanat la 0, 2, 4 săptămâni, apoi 200 mg subcutanat la 2 săptămâni. Atunci când este obținut răspunsul clinic, poate fi luată în considerare o doză de menținere alternativă de 400 mg o dată la 4 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă, se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

3. Etanercept (original și biosimilar): se utilizează în doze de 25 mg de 2 ori pe săptămână sau 50 mg o dată pe săptămână, subcutanat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

4. Golimumab: se utilizează în doze de 50 mg o dată pe lună, injectabil subcutanat în aceeași dată a lunii. La pacienții cu greutate peste 100 kg care nu ating răspunsul clinic după 3 sau 4 doze golimumab 50 mg, se poate folosi doza de 100 mg injectabil subcutanat lunar în aceeași dată a lunii. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

5. Infliximab (original și biosimilar): se utilizează în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), în doze de 3 mg/kgc, în PEV, administrat în ziua 0 și apoi la 2 și 6 săptămâni, ulterior la fiecare 8 săptămâni. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. În caz de răspuns insuficient se poate crește treptat doza de infliximabum până la 7,5 mg/kgc sau se poate reduce intervalul dintre administrări până la 6 săptămâni.

B. Clasa blocaților co-stimulării limfocitelor T - abatacept: se utilizează în doză de 125 mg săptămânal sub formă de injecție subcutanată, indiferent de greutatea corporală. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional.

C. Blocați ai receptorului pentru IL-6 - tocilizumab: se administrează în perfuzie intravenoasă (timp de o oră), la interval de 4 săptămâni în doză de 8 mg/kg (fără a se depăși doza totală de 800 mg/PEV). Pentru situațiile de reacții adverse care nu impun întreruperea tratamentului, doza se scade la 4 mg/kg. Pentru administrarea dozei adecvate se vor folosi atât flacoanele concentrat pentru soluție perfuzabilă de 200 sau 400 mg/flacon, cât și cele de 80 mg/flacon. În funcție de greutatea pacientului, reconstituirea dozei standard se realizează în felul următor:

- 50 kg - 1 flacon de 400 mg
- 51 - 61 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 80 mg
- 62 - 65 kg - 1 flacon de 200 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 66 - 70 kg - 1 flacon de 400 mg + 2 flacoane de 80 mg
- 71 - 75 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg
- 76 - 80 kg - 1 flacon de 400 mg + 3 flacoane de 80 mg
- 81 - 84 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 1 flacon de 80 mg
- 85 - 90 kg - 1 flacon de 400 mg + 4 flacoane de 80 mg
- 91 - 94 kg - 1 flacon de 400 mg + 1 flacon de 200 mg + 2 flacoane de 80 mg

- 95 kg - 2 flacoane de 400 mg

Pentru formularea subcutanată a tocilizumabului, doza recomandată este de 162 mg (conținutul unei seringi pre-umplute) administrată subcutanat o dată pe săptămână. Pacienții care trec de la forma farmaceutică intravenoasă la cea subcutanată trebuie să-și administreze subcutanat prima doză care înlocuiește următoarea doză programată a fi administrată intravenos, sub supravegherea medicului calificat. Pentru a asigura eficacitatea maximă se utilizează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care nu se folosește asociat cu metotrexat, medicul curant poate indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic convențional. Tocilizumab poate fi administrat ca monoterapie în cazul intoleranței la remisivele sintetice convenționale sau unde continuarea tratamentului cu acestea nu este adecvată.

D. Terapia cu anticorpi anti-CD20: rituximab (original și biosimilar)

Tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) este de regulă o terapie biologică de linia a doua, fiind indicat în prezența cumulativă a două criterii:

- pacienți cu PR activă (DAS28 > 3,2) și
- având lipsă de răspuns sau răspuns moderat sau intoleranță la unul sau mai mulți agenți biologici (incluzând cel puțin un blocant de TNF α), apreciat după criteriile de evaluare la tratament mai sus-descrie. În situații particulare menționate mai jos, rituximab (original și biosimilar) poate fi folosit ca terapie biologică de linia I după eșecul terapiilor remisive sintetice convenționale (situație în care se aplică criteriile de activitate a bolii de la prima soluție terapeutică biologică):
- istoric de limfom;
- tuberculoză latentă, cu contraindicație specifică pentru chimioprofilaxie;
- antecedente recente de neoplazie;
- istoric de afecțiuni demielinizante.

Rituximab (original și biosimilar) se administrează de regulă asociat cu metotrexat, în doză maxim tolerată (atunci când acesta nu este contraindicat), dar nu mai puțin de 10 mg/săptămână. În cazul în care rituximab (original și biosimilar) nu poate fi asociat cu metotrexat, medicul curant va indica, în funcție de particularitățile cazului, asocierea cu un alt preparat remisiv sintetic.

O serie de tratament cu rituximab (original și biosimilar) constă în două perfuzii intravenoase de 1000 mg fiecare, administrate la două săptămâni interval. Premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de rituximab original și biosimilar) este obligatorie.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab (original și biosimilar) se face la 24 de săptămâni de la seria precedentă de tratament cu rituximab (original și biosimilar). Astfel, la 24 de săptămâni de la primul ciclu de tratament dacă pacientul este considerat ca având răspuns EULAR bun, continuă tratamentul până atinge obiectivul terapeutic, respectiv obținerea remisiunii sau cel puțin activitatea joasă a bolii (definite ca o valoare DAS28 mai mică de 2,6 și, respectiv, 3,2). Până la atingerea țintei terapeutice se va evalua folosind criteriul de răspuns bun EULAR, respectiv o scădere a DAS28 de minimum 1,2 față de evaluarea precedentă.

Repetarea tratamentului se va face după cel puțin 24 săptămâni de la ciclul de tratament precedent, doar la responderi, și numai la momentul în care sunt îndeplinite una din următoarele condiții de activitate a bolii:

- există o boală activă reziduală (DAS 28 $\geq$ 3,2); sau
- se produce o reactivare a bolii cu creșterea DAS 28 cu $\geq$ 1,2, cu condiția trecerii bolii la nivelul superior de activitate (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA).

E. Terapia cu remisive sintetice țintite (tsDMARDs):

- baricitinib: se utilizează în doză de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este recomandată la pacienții cu vârste > 75 ani, la cei cu infecții cronice sau recurente, la pacienții cu clearance al creatininei între 30 și 60 ml/min și la pacienții care se află în tratament cu inhibitori ai transportorilor organici anionici 3 (OAT3) cum ar fi probenecidul.
- tofacitinib: doza recomandată este de 5 mg de 2 ori pe zi oral. Doza de tofacitinib trebuie redusă la jumătate la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai citocromilor hepatici (ketoconazol, fluconazol). Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Pacienții trebuie monitorizați pe parcursul tratamentului pentru semne și simptome de embolism pulmonar.

Atitudinea la pacienții cu poliartrită reumatoidă aflați în remisiune persistentă

Ținta terapeutică finală este reprezentată de remisiunea bolii, pentru evaluarea posibilității de reducere treptată a terapiei administrate se utilizează o definiție a remisiunii stringente care a fost validată de ACR și EULAR, care poate fi aplicată în două variante:

A. Definiția bazată pe analiza booleană: în orice moment, pacientul trebuie să satisfacă toate condițiile de mai jos:

- numărul articulațiilor dureroase ≤ 1 ;
- numărul articulațiilor tumefiate ≤ 1 ;
- proteina C reactivă ≤ 1 mg/dl;
- aprecierea globală de către pacient ≤ 1 (pe o scală de la 0 la 10).

B. Definiția bazată pe indicele compozit: în orice moment, pacientul trebuie să aibă un scor al indicelui simplificat de activitate a bolii (SDAI) $\leq 3,3$, definit conform formulei $SDAI = NAD28 + NAT28 + \text{evaluarea globală a pacientului pe o scală (0-10)} + \text{evaluarea globală a medicului pe o scală (0-10)} + \text{proteina C reactivă (mg/dL)}$.

În conformitate cu recomandările EULAR și ținând cont de preocuparea pentru minimalizarea expunerii la riscurile implicite ale tratamentului biologic și sintetic țintit (tsDMARDs), se recomandă ca la pacienții aflați în remisiune persistentă, definită conform criteriilor ACR/EULAR 2011 (vezi mai sus), la două evaluări succesive (la minimum 6 luni interval între evaluări), să se ia în considerare, de comun acord cu pacientul, reducerea treptată a administrării tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs), în condițiile menținerii neschimbate a terapiei remisive sintetice convenționale asociate. Această reducere a expunerii la terapia biologică sau sintetică țintită (tsDMARDs) se face treptat, monitorizând evoluția pacientului, cu posibilitatea revenirii în orice moment la schema inițială în cazul unui puseu evolutiv de boală, după discutarea propunerii de reducere a dozei de biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) cu pacientul și semnarea unui consimțământ informat.

O schemă propusă de reducere a expunerii la agentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) se face după cum urmează:

- abatacept: 125 mg - se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la două săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- adalimumab (original și biosimilar): 40 mg - se crește intervalul între administrări la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la o lună, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- certolizumab: se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic (schema aplicabilă în cazul în care remisiunea este obținută cu 400 mg o dată la 4 săptămâni). Dacă se utilizează 200 mg la 2 săptămâni, se crește intervalul la 3 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 4 săptămâni.
- etanercept (original și biosimilar): pentru doza de 50 mg/săpt. se crește intervalul între administrări la 10 zile timp de 6 luni, apoi la 2 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic. Alternativ se poate folosi doza de 25 mg la 5 zile pentru 6 luni, apoi 25 mg/săpt., cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- golimumab: 50 mg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 2 luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- infliximab (original sau biosimilar): utilizat în doza care a indus remisiunea, se crește intervalul între perfuzii la 10 săptămâni timp de 6 luni, apoi la 12 săptămâni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic, cu grija de a nu depăși 16 săptămâni între administrări.
- rituximab (original și biosimilar): 1.000 mg x 2, readministrare doar în cazul reluării activității bolii (creșterea DAS28 cu peste 1.2, cu trecerea într-o categorie superioară de activitate a bolii (din remisiune în LDA sau din LDA în MDA) sau existența unei boli cu activitate reziduală (DAS28 peste 3,2).
- tocilizumab: 8 mg/kg - se crește intervalul între administrări la 6 săptămâni timp de 6 luni, apoi la două luni, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- - baricitinib: 4 mg/zi - se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- - tofacitinib: 10 mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu terapii biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) sau contraindicații pentru acestea:

1. criterii valabile pentru toate medicamentele biologice și sintetice țintite (tsDMARDs):

1.1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant;

1.2. tratamentul biologic și sintetic țintit (tsDMARDs) este contraindicat la pacienții cu infecții active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

1.3. antecedente de hipersensibilitate la abatacept, adalimumab (original și biosimilar), baricitinib, certolizumab, etanercept (original sau biosimilar), golimumab, infliximab (original sau biosimilar), rituximab (original și biosimilar), tocilizumab, tofacitinib, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;

1.4. sarcina/alăptarea: la pacienții de vârstă fertilă eventualitatea unei sarcini va fi atent discutată anterior concepției împreună cu medicul curant și medicul de obstetrică- ginecologie; pentru pacienții care doresc să procreeze, medicul curant va ține cont de informațiile din rezumatul caracteristicilor produsului pentru certolizumab pegol;

1.5. pacienți cu stări de imunodeficiență severă;

1.6. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii;

1.7. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în antecedente, fără avizul oncologic;

1.8. orice contraindicații recunoscute ale terapilor biologice și sintetice țintite (tsDMARDs), conform rezumatului caracteristicilor fiecărui produs;

1.9. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament;

1.10. pierderea calității de asigurat;

1.11. în cazul non-aderenței majore la tratament, medicul curant va evalua cauzele acestora și oportunitatea continuării terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs), având în vedere îndeplinirea tuturor criteriilor de continuare/modificare a terapiei.

2. criterii particulare:

2.1. pentru infliximab original sau biosimilar: readministrarea după un interval liber de peste 16 săptămâni;

2.2. pentru agenții anti-TNFα (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului) și rituximab (original și biosimilar): pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV);

2.3. pentru agenții anti-TNFα (cu excepția etanercept la care se va consulta rezumatul caracteristicilor produsului): pacienți cu lupus sau sindroame lupus-like;

2.4. pentru baricitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L, număr absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, valoare a hemoglobinei < 8 g/dL, pacienți cu clearance al creatininei < 30 ml/minut și pacienții cu insuficiență hepatică severă.

2.5. pentru tofacitinib: pacienți cu număr absolut de limfocite < 750 celule/mmc, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mmc, scăderea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dL sau hemoglobină < 8 g/dL (confirmată prin testare repetată), insuficiență hepatică severă (clasa Child Pugh C)

III. Prescriptori

Medicul de specialitate care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator sau imagistice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică Registrul Român de Boli Reumatice. Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- informații demografice și generale despre pacient;
- diagnosticul cert de PR, confirmat conform criteriilor ACR/EULAR (2010);
- istoricul bolii (debut, evoluție, scheme terapeutice anterioare - preparate, doze, data inițierii și data opririi tratamentului, evoluție sub tratament), prezența manifestărilor sistemice sau nonarticulare;
- antecedente semnificative și comorbidități;
- starea clinică actuală (NAD, NAT, redoare matinală, VAS, deficite funcționale)
- nivelul reactanților de fază acută (VSH, CRP cantitativ),
- rezultatele screening-ului pentru TB (inclusiv rezultat test Quantiferon), avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv;
- rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv;
- alte teste de laborator relevante,
- evaluarea gradului de leziuni osteo-articulare (imagistic: radiologic/echografic), opțional, acolo unde este aplicabil;
- justificarea recomandării tratamentului cu agenți biologici sau sintetici țintiți (tsDMARDs) (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);

- preparatul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;
- nivelul indicilor compoziți: DAS28 și după caz îndeplinirea criteriilor de remisiune/remisiune stringentă;
- apariția și evoluția în caz reacții adverse post-terapeutice, complicații, comorbidități.

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

Pentru inițierea terapiei biologice sau sintetice țintite (tsDMARDs) se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs).

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs). Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestor terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) recomandat.

Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) precum și pe parcursul acestuia, dacă: se schimbă schema terapeutică (denumirea comună internațională sau preparat comercial, doza sau frecvența de administrare) sau pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

- 6.** Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 168 cod (N03AX17): DCI STIRIPENTOLUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 168 cod (N03AX17): DCI STIRIPENTOLUM

INDICAȚII: Stiripentol este indicat pentru utilizare concomitentă cu clobazam sau valproat, ca terapie de adăugare la pacienții cu sindrom Dravet ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

1. Metodologia de includere în tratament cu Stiripentol:

- Pacienții cu epilepsie mioclonică infantilă severă (EMIS, sindromul Dravet) ale căror convulsii nu sunt controlate adecvat cu clobazam sau valproat.

2. Metodologia de excludere din tratamentul cu Stiripentol:

- Hipersensibilitate cunoscută la Stiripentol sau la oricare dintre excipienți.
- Istoric de psihoză, sub formă de episoade delirante
- Insuficiență hepatică și/sau renală

3. Doze și mod de administrare:

- Doza zilnică se poate administra divizată în 2 sau 3 prize.
- Inițierea tratamentului adjuvant cu stiripentol se va efectua pe o perioadă de cel puțin 3 săptămâni, utilizând doze crescătoare până la atingerea dozei recomandate de 50 mg/kg/zi, administrată în asociere cu clobazam sau valproat.

Inițierea se va face în spital, cel puțin atunci când se decide inițierea la vârsta sub 3 ani.

Se începe cu 20mg/kg/zi pentru 1 săptămână, apoi 30mg/kg/zi pentru 1 săptămână.

Urmatoarele creșteri de doza sunt dependente de vârsta:

- copiii mai mici de 6 ani vor primi încă 20 mg/kg/zi în a treia săptămână, ajungând la doza recomandată de 50 mg/kg/zi în 3 săptămâni;
- copiii cu vârsta 6-12 ani trebuie să primească un plus de 10 mg/kg/zi fiecare săptămână, ajungând la doza recomandată de 50mg/kg/zi în 4 săptămâni;
- copiii și adolescenții > 12 ani trebuie să primească un plus de 5 mg/kg/zi în fiecare săptămână iar doza optimă se atinge pe baza judecatii clinice a medicului prescriptor.
- Studiile clinice nu furnizează date care să susțină administrarea stiripentolului ca monoterapie în sindromul Dravet.
- Vârste de administrare: la copiii în vârstă de 3 ani și peste, diagnosticați cu EMIS (Sindrom Dravet).

• Decizia clinică de administrare a stiripentol la copiii cu EMIS sub vârsta de 3 ani trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale. La această grupă de pacienți cu vârstă mai mică, tratamentul adjuvant cu stiripentol trebuie inițiat numai dacă diagnosticul de EMIS a fost confirmat clinic.

• Nu există suficiente date de eficacitate și siguranță privind utilizarea stiripentol sub vârsta de 12 luni. La acești copii, administrarea de stiripentol se va face sub atenta supraveghere a medicului prescriptor.

• Pacienți cu vârsta ≥ 18 ani: Nu au fost strânse date pe termen lung de la un număr suficient de adulți pentru a confirma menținerea efectului la această populație. Tratamentul trebuie continuat la adulți pe durata în care se observă eficacitatea acestuia.

• Capsula trebuie înghițită întreagă, cu un pahar cu apă, în timpul mesei.

• Stiripentolul trebuie luat întotdeauna împreună cu alimentele, deoarece se degradează rapid în mediu acid (de exemplu expunerea la aciditatea gastrică pe nemâncate).

• Stiripentolul nu trebuie să fie luat cu lapte sau produse lactate (iaurt, cremă de brânză etc.), băuturi carbogazoase, suc de fructe sau alimente și băuturi care conțin cafeină sau teofilină.

4. Efectuarea investigațiilor la pacienții care primesc stiripentol

• La inițiere se evaluează hemograma, funcția hepatică și renală (transaminaze, uree, creatinina). Dacă acestea sunt în limite normale se inițiază tratamentul cu Stiripentol. Până la atingerea dozei de întreținere, aceste investigații se efectuează săptămânal. Ajustarea dozelor altor medicamente se poate face în funcție de reacția clinică sau de nivelurile sanguine ale acestor medicamente

• Evaluări în dinamica – la fiecare 6 luni se efectuează: Hemograma și testarea funcției hepatice.

5. Monitorizarea terapeutică a medicamentului

• Monitorizarea se va face în prima luna - săptămânal, apoi la 3 luni, apoi odată la 3-6 luni de către medicul curant al pacientului

• Ajustarea dozelor altor antiepileptice utilizate în asociere cu stiripentol

Cu toate că nu există date farmacologice ample despre potențialele interacțiuni medicamentoase, următoarele recomandări referitoare la modificarea dozelor și schemelor de tratament pentru alte medicamente anti-epileptice administrate în asociere cu stiripentol sunt furnizate pe baza experienței clinice.

– Clobazam. În studiile pivot, când s-a inițiat administrarea de stiripentol, doza zilnică de clobazam a fost de 0,5 mg/kg și zi administrat de obicei în doze divizate, de două ori pe zi. La copiii cu sindrom Dravet s-au raportat creșteri ale valorilor concentrațiilor plasmatice de aproximativ două până la trei ori pentru clobazam și, respectiv, de cinci ori pentru norclobazam asociate cu administrarea concomitentă de stiripentol. În eventualitatea apariției semnelor clinice de reacții adverse sau supradozaj la clobazam (de exemplu, somnolență, hipotonie și iritabilitate la copiii mici), această doză zilnică a fost redusă cu 25% săptămânal.

– Valproat. Posibilitatea interacțiunii metabolice dintre stiripentol și valproat este considerată redusă, astfel încât nu este necesară modificarea dozei de valproat când se adaugă stiripentol, exceptând rațiunile de siguranță clinică. În studiile pivot, în cazul apariției de reacții adverse gastro-intestinale precum scăderea apetitului alimentar, scădere ponderală, doza zilnică de valproat a fost redusă cu aproximativ 30% săptămânal.

• Se recomandă precauție când se combină stiripentolul cu alte substanțe care au un caracter inhibitor sau care induc una sau mai multe dintre enzimele: CYP1A2, CYP2C19 și CYP3A4

• La concentrații terapeutice, stiripentol inhibă semnificativ câteva izoenzime CYP450 (de exemplu, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4): se pot anticipa interacțiuni farmacocinetice de origine metabolică cu alte medicamente, care pot duce la intensificarea efectelor farmacologice și la amplificarea reacțiilor adverse.

• Se va acționa cu precauție atunci când circumstanțele clinice impun asocierea cu substanțe metabolizate de CYP2C19 sau CYP3A4 datorită riscului crescut de apariție al reacțiilor adverse. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice sau a reacțiilor adverse. Poate fi necesară ajustarea dozei.

• Administrarea concomitentă cu substraturi ale CYP3A4 care au un indice terapeutic îngust trebuie evitată, datorită riscului semnificativ crescut de apariție a reacțiilor adverse severe.

• Datele despre potențialul inhibitor asupra CYP1A2: nu este recomandată (avertisment și pentru alimente și produse nutritive cu conținut semnificativ de cafeină și teofilină).

• Deoarece stiripentol inhibă CYP2D6 in vitro, la concentrațiile plasmatice care se obțin clinic, în cazul substanțelor metabolizate de CYP2D6 poate fi necesară ajustarea dozelor care se va realiza individual.

• Asocieri nerecomandate (de evitat, dacă nu sunt strict necesare):

– Alcaloizi din secară cornută (ergotamină, dihidroergotamină): Ergotism cu posibilitate de necroză a extremităților (inhibiția eliminării hepatice a alcaloizilor din secară cornută).

– Cisaprid, halofantrin, pimozid, chinidină, bepridil: Risc crescut de aritmii cardiace în special torsada vârfurilor /pusee subite de aritmie.

– Imunosupresive (tacrolim, ciclosporină, sirolim): Concentrații sanguine crescute ale imunosupresivelor (prin diminuarea metabolizării hepatice).

– Statine (atorvastatin, simvastatin etc.): Risc crescut de reacții adverse dependente de doză, ca rabdomioliza (metabolizare hepatică diminuată a agentului de scădere a colesterolului).

• Asocieri care impun prudență:

– Midazolam, triazolam, alprazolam: concentrații plasmatice crescute ale benzodiazepinelor pot apare prin diminuarea metabolizării hepatice, conducând la sedare excesivă.

– Clorpromazină: Stiripentol intensifică efectul depresor central al clorpromazinei.

– Efecte asupra altor MAE: se recomandă monitorizarea clinică a concentrațiilor plasmatice ale altor anticonvulsivante, atunci când sunt asociate cu stiripentol, cu posibilitatea de ajustare a dozelor.

– Topiramet: necesitatea modificării dozei de topiramet și a schemei de tratament, dacă acesta este administrat concomitent cu stiripentol.

– Levetiracetam: nu se anticipează interacțiuni farmacocinetice metabolice medicamentoase între stiripentol și levetiracetam

• forma pulbere pentru suspensie orală are o concentrație C_{max} ușor mai mare decât cea pentru capsule, motiv pentru care formulele nu sunt bioechivalente. Se recomandă ca, dacă este necesară schimbarea formulelor, aceasta să se facă sub supraveghere clinică, în caz de probleme legate de tolerabilitate

6. Monitorizarea răspunsului la tratament:

• Răspunsul la tratament a fost definit ca o reducere a frecvenței convulsiilor clonice (sau tonico-clonice), comparativ cu perioada de referință.

• Se recomandă monitorizarea atentă a copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 3 ani, aflați în tratament cu stiripentol

7. Criterii de întrerupere a tratamentului:

• Lipsa eficacității clinice

• Reacții adverse severe sau contraindicații

• Lipsa de compliance a pacientului la terapie/monitorizare

• În eventualitatea unor rezultate anormale ale hemogramei sau ale probelor funcționale hepatice, decizia clinică de a se continua administrarea sau de a se ajusta doza de stiripentol, concomitent cu ajustarea dozelor de clobazam și valproat, trebuie luată pe baza datelor individuale ale fiecărui pacient, luând în considerare beneficiile clinice și riscurile potențiale.

8. Reluare tratament (condiții): Urmând criteriile prezentului protocol

9. Prescripitori:

• STIRIPENTOL poate fi inițiat numai de medici din specialitatea neurologie pediatrică cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la sugari și copii. respectiv de către medicii din specialitatea neurologie cu experiență în diagnosticul și controlul terapeutic al epilepsiei la adulți. Prescrierea poate fi continuată și de medicul de familie în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală valabilă emisă de medicul care a inițiat tratamentul.

7. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (J05AX12): DCI DOLUTEGRAVIRUM

Indicație: în asociere cu alte medicamente antiretrovirale destinate tratamentului infecției cu virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus-HIV) la adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea de peste 15 kg

I. Definiția afecțiunii

Infecția HIV/SIDA este o infecție cu virusul imunodeficienței umane, cronică, progresivă, care afectează și elimină celulele sistemului imunitar responsabil de apărarea nespecifică, dar mai ales specifică. În lipsa unui tratament antiviral, evoluția este spre deces prin boli infecțioase cu germeni oportuniști. Evoluția bolii grefată de infecțiile secundare reprezintă o presiune permanentă asupra sistemului de sănătate.

II. Stadializarea afecțiunii

Conform definiției CDC revizuite în 2003, infecția HIV/SIDA recunoaște:

• stadiul I, când limfocitele CD4 sunt $> 500/\text{ml}$ sau procentual $\geq 29\%$ și nu sunt manifestări clinice;

• stadiul II, când limfocitele CD4 sunt între 200 și 499/ ml sau procentual între 14 și 28%;

• stadiul III, când limfocitele CD4 $< 200/\text{ml}$ sau $< 14\%$ din nr. total.

Manifestările clinice pot sugera stadiul imunologic, dar nu sunt obligatorii pentru încadrarea într-unul din stadii. Terapia antivirală produce o supresie a replicării virusului, transformând infecția cronică progresivă într-o infecție cronică inactivă, eliminând numeroasele morbidități. În acest sens, în prezent se folosește o asociere de medicamente antivirale din mai multe clase, care să asigure efectul antiviral și să prevină apariția rezistenței - asociere și secvențiere conform ghidurilor naționale și internaționale. Dolutegravir aparține unei

clase noi de medicamente ARV (inhibitori de integrază), fiind, cronologic, al doilea produs recomandat la noi în țară. Conform recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății, publicate în luna decembrie 2018, Dolutegravir este opțiunea de tratament preferată pentru toate categoriile de pacienți (1).

III. Criterii de includere (vârstă, sex, parametri clinico-paraclinici etc.):

- pacienți adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 6 ani și greutatea de peste 15 kg, infectați cu HIV-1, fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază;
- naivi la terapia ARV - fără scheme anterioare de tratament;
- experimentați la terapia ARV - dar nu la clasa inhibitorilor de integrază și fără rezistență documentată la această clasă.
- Experimentați la terapia ARV cu rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți 6 - 18 ani

Farmacocinetica dolutegravirum la pacienți infectați cu HIV-1 cu vârsta între 12 și 18 ani, expuși tratamentului cu antiretrovirale a indicat că o doză orală de 50 mg dolutegravirum o dată pe zi a condus la o expunere la dolutegravirum comparabilă cu cea observată la adulții tratați cu dolutegravirum 50 mg pe cale orală, o dată pe zi. În prezent, FDA și EMA au aprobat tablete filmate pentru utilizare pediatrică, cu doze adaptate în funcție de greutatea corporală, care pot fi administrate de la vârsta de 6 ani și greutatea de peste 15 kg (1).

Vârșnici

Analiza farmacocinetică populațională a dolutegravirum în care s-au folosit date obținute de la adulți infectați cu HIV-1 a demonstrat că nu a existat niciun efect clinic relevant din punct de vedere al vârstei asupra expunerii la dolutegravirum.

Insuficiență renală

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravirum.

Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală.

Dializa: dolutegravirum nu a fost studiat la pacienții care fac dializă.

Insuficiență hepatică

Dolutegravirum este metabolizat și eliminat în principal de ficat. Nu este considerată necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sarcina

Nu sunt date despre riscul fetal la femeia HIV+ sub terapie cu dolutegravirum. Testele de laborator nu au arătat scăderea fertilității sau risc mutagen.

Sex

Analizele de farmacocinetică populațională care au folosit datele farmacocinetice cumulate din studiile de fază IIb și de fază III pentru adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului asupra expunerii dolutegravirum.

Rasă

Analizele de farmacocinetică populațională nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei asupra expunerii dolutegravirum.

IV. Tratament (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament) Formulare: tablete 10mg, 25 mg, 50 mg

Doze

Doza recomandată de dolutegravirum pentru pacienți infectați cu HIV-1 este de (WHO, 2018):

- 50 mg (un comprimat) oral o dată pe zi, pentru adulți și adolescenți > 40kg fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază
- La această categorie de pacienți, dolutegravir trebuie administrat de 2 ori pe zi când se administrează concomitent cu alte medicamente (de exemplu: efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir sau rifampicina pentru tratamentul tuberculozei)
- 50 mg (un comprimat) de 2 ori pe zi, pentru pacienții cu rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază
- 35 mg pentru copii cu greutatea între 30 și 40 kg
- 25 mg pentru copii cu greutatea între 20 și 30 kg
- 20 mg pentru copii cu greutatea între 15 și 20 kg. Modificarea dozelor

Administrarea concomitentă cu etravirină plus inhibitorii de protează bustați (Darunavir/r; Atazanavir/r; Lopinavir/r) nu necesită ajustarea dozei de dolutegravirum. Administrarea concomitentă cu etravirină fără inhibitori de protează bustați nu se face în doza de 50 mg/zi. (la această categorie de pacienți este necesară dublarea dozei conform RCP). Administrarea concomitentă cu Tipranavir/r; Fosamprenavir/r și Nevirapine nu se poate face în doza de 50 mg/zi (la această categorie de pacienți este necesară dublarea dozei conform RCP). Asocierea cu alte clase de medicamente impune verificarea interacțiunilor conform datelor cunoscute. Acest lucru este de altfel valabil pentru toate medicamentele antiretrovirale și nu numai.

Durata

Durata tratamentului ARV este pe toată viața, în condițiile în care se menține supresia virală ca urmare a eficienței schemei și a complianței pacientului. În condițiile apariției eșecului virusologic, conduita va fi dată de rezultatele testelor de rezistență și conform ghidurilor în vigoare.

V. Monitorizarea tratamentului (parametrii clinico-paraclini și periodicitate) Clinic: se impune în primele 2 săptămâni, având în vedere posibilitatea apariției sindromului de reconstrucție imună sau a reacțiilor de hipersensibilizare necunoscute. Parametrii biochimici:

- creatinina serică și enzimele hepatice: ALT, AST, GGTP

- de verificat după 2 săptămâni de la inițierea dolutegravirum, apoi la 6 luni conform ghidurilor în vigoare.

Ambele situații nu necesită neapărat oprirea schemei în întregime a dolutegravirumului, medicul specialist fiind cel care va acționa conform practicii locale și RCP-ului produselor. Parametrii imunologici și virusologici:

- HIV-RNA, CD4;

- la 6 luni de la inițierea schemei de tratament care conține și dolutegravirum.

Obținerea supresiei virale permite continuarea schemei respective. Lipsa unui răspuns virusologic după 9 - 12 luni de la inițierea terapiei impune reevaluarea schemei, conform ghidului național.

Criterii de excludere din tratament:

- pacienții cu hipersensibilizare cunoscută la substanța de bază sau la excipienți;

- concomitența unei suferințe hepatice cu valori TGP, TGO de 5 ori mai mari decât valorile normale; • pacienții cu dializă, la care nu sunt date asupra nivelurilor serice de dolutegravirum.

VI. Reluare tratament (condiții):

Dolutegravirum se poate relua în schema terapeutică, dacă:

- nu a fost anterior oprit pentru alergie și/sau hipersensibilizare;

- testele de rezistență nu documentează mutații specifice care să crească FC (fold change).

VII. Prescriptori:

Medicii specialiști în boli infecțioase din centrele regionale HIV și din spitalele de boli infecțioase din țară care au dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, cu modificările și completările ulterioare.

8. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 208 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 208 cod (L01BC07): DCI AZACITIDINUMUM

I. Indicație:

- leucemie acută mieloidă (LAM)
- leucemie mielomonocitară cronică (LMMC)
- sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare

II. Criterii de includere:

(1) Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu 20-30% blaști și linii multiple de displazie, conform clasificării OMS.

(2) Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu leucemie acută mieloidă (LAM) cu >30% blasti medulari conform clasificării OMS.

(3) Tratamentul pacienților adulți cu leucemie mielomonocitară cronică (LMMC) cu 10- 19% blaști medulari, fără boală mieloproliferativă și neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice.

(4) Tratamentul pacienților adulți, neeligibili pentru transplantul de celule stem hematopoietice, cu sindroame mielodisplazice cu risc intermediar-2 și mare, conform sistemului internațional de punctaj referitor la prognostic (IPSS clasic, Greenberg 1997/98)

III. Criterii de excludere de la tratament:

- sarcină, alăptare,
- tumori maligne hepatice,
- hipersensibilitate la produs.

IV. Tratament:

A. Dozare și mod de administrare:

Azacitidina a fost demonstrat că obține răspunsuri terapeutice hematologice, prelungește timpul până la transformarea în LAM (unde este cazul) și crește calitatea vieții.

Doza inițială recomandată pentru primul ciclu de tratament, pentru toți pacienții, indiferent de valorile inițiale ale parametrilor hematologici de laborator, este de 75 mg/mp de suprafață corporală, injectată subcutanat, zilnic, timp de 7 zile, urmată de o perioadă de pauză de 21 zile (ciclu de tratament de 28 zile).

Pacienților trebuie să li se administreze antiemetice ca premedicație împotriva grețurilor și a vărsăturilor.

B. Durata tratamentului:

Se recomandă ca pacienților să li se administreze cel puțin 6 cicluri. Întrucât răspunsul se poate instala lent, o evaluare a răspunsului sau eșecului mai devreme de trei luni nu e recomandată.

Tratamentul trebuie continuat atât timp cât pacientul beneficiază de pe urma tratamentului sau până la progresia bolii.

C. Monitorizarea tratamentului:

a. Înaintea inițierii tratamentului și înaintea fiecărui ciclu terapeutic trebuie investigate:

- hemoleucograma completă trebuie efectuată înaintea inițierii tratamentului și ori de câte ori este necesar pentru monitorizarea răspunsului și toxicității, dar cel puțin înaintea fiecărui ciclu terapeutic deoarece tratamentul cu azacitidină este asociat cu citopenii, mai ales pe perioada primelor două cicluri.
- evaluarea cardiopulmonară înainte de tratament și pe durata tratamentului este necesară la pacienții cu antecedente cunoscute de boală cardiovasculară sau pulmonară
- funcția hepatică
- funcția renală
- semnele și simptomele de hemoragie (gastrointestinală și intracraniană) trebuie monitorizate la pacienți, în special la cei cu trombocitopenie preexistentă sau asociată tratamentului

b. Investigații pe parcursul tratamentului

- hematologie - sânge periferic
- hemograma la 2-3 zile (sau la indicație)
- tablou sanguin - la sfârșitul perioadei de aplazie ($L > 1000$), sau la indicație
- hematologie - măduvă osoasă
- aspirat medular - la sfârșitul perioadei de aplazie, în caz de hemogramă normală, tablou sanguin normal (fără blaști) pentru evaluarea răspunsului
- biochimie
- uzuale, LDH, acid uric - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
- ionogramă - o dată pe săptămână sau mai des, la indicație
- procalcitonină în caz de febră cu culturi negative
- hemostază - la indicație
- imagistică - Rx, Eco, CT, RMN - la indicație
- bacteriologie
- hemoculturi - ascensiune febrilă $> 37,8^{\circ}\text{C}$ (temperatură periferică corespunzând unei temperaturi centrale de $38,3^{\circ}\text{C}$), repetat dacă persistă febra > 72 ore sub tratament antibiotic
- exudat faringian, examen spută, coproculturi, etc la indicație
- cultură cateter - recomandată ca sistematică la suprimarea cateterului
- test Galactomannan în caz de suspiciune de aspergiloză

c. La sfârșitul tratamentului de inducție

- hematologie: hemogramă, citologie periferică, medulograma, uneori imunofenotipare
- citogenetică - cariotipul poate fi util în cazul în care criteriile periferice și medulare de remisiune completă sunt îndeplinite, în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- biologie moleculară - în caz că există un marker inițial cuantificabil - de exemplu BCR-ABL, care să permită evaluarea bolii reziduale.

d. La sfârșitul tratamentului

- hematologie: hemogramă, citologie, imunologie, medulogramă
- citogenetică - cariotip - în cazul în care au fost documentate modificări citogenetice anterior începerii tratamentului
- biologie moleculară - dacă există un marker inițial (cuantificabil sau necuantificabil). În cazul anomaliilor cuantificabile (de exemplu BCR-ABL, se poate face determinare și pe parcursul tratamentului (la 3 luni)

D. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

Răspunsul la terapie este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate.

În timpul aplaziei post chimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice.

Parametrii de evaluare a remisiunii complete ce trebuie monitorizați sunt cei standard pentru leucemii acute (hematopoieza normală, blaști sub 5% în măduvă, fara corpi Auer, absenta imunofenotipului de celula stem leucemica, eventual a modificărilor citogenetice sau/și moleculare, unde este cazul).

E. Criterii de întrerupere a tratamentului

S-au raportat cazuri de fasciită necrozantă, inclusiv letale, la pacienții tratați cu azacitidina. La pacienții care dezvoltă fasciită necrozantă, tratamentul cu azacitidina trebuie întrerupt și trebuie inițiat în cel mai scurt timp tratamentul adecvat.

La pacienții cărora li s-a administrat azacitidină s-au raportat reacții grave de hipersensibilitate. În cazul reacțiilor de tip anafilactic, tratamentul cu azacitidină trebuie întrerupt imediat și se va iniția un tratament simptomatic adecvat.

F. Prescriptori

Medici specialiști hematologi (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală, dacă în județ nu există hematologi)"

9. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 210 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 210 cod (L01XE10A): DCI EVEROLIMUS (AFINITOR)

a. CARCINOMUL RENAL CU CELULE CLARE

I. Indicații – Carcinom renal

II. Criterii de includere

1. Carcinom renal cu sau fără celule clare (confirmat histologic)
2. Boală local avansată, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță: funcții medulară hematogenă, renală și hepatică adecvate
5. Tratamentul anterior cu cytokine și/sau inhibitori FCEV

III. Criterii de excludere:

1. Pacienți aflați sub tratament cronic cu corticosteroizi (>5mg/zi prednison sau echivalent) sau alți agenți imunosupresivi,
2. Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus),
3. Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic,
4. Reacții adverse inacceptabile și necontrolabile chiar și după reducerea dozelor sau după terapia simptomatică specifică a reacțiilor adverse apărute în timpul tratamentului.
5. Histologie de sarcom renal

IV. Posologie

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenționări:

Au fost raportate:

- pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus; unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal,
- infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști; unele au fost severe (au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică) și ocazional, letale,
- reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem,
- ulcerații ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală,
- cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic. Pacienții vârstnici (≥65 ani):

Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei. Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) – everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită.

Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

- imagistic - evaluarea prin ex CT / RMN;

- înainte de inițierea tratamentului și periodic – funcția renală (uree, creatinina), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- frecvent – control glicemic la administrarea medicamentelor care pot induce hiperglicemie,
- periodic - depistarea simptomelor pulmonare care indică boală pulmonară interstițială sau pneumonită; apariției ulcerărilor bucale; apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Intreruperea temporară: până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în următoarele situații (la latitudinea medicului curant):

- pneumonită neinfecțioasă grad 2,3;
- stomatită grad 2,3;
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) – grad 2 dacă toxicitatea devine intolerabilă, și grad 3,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 3,
- trombocitopenie – grad 2 ($<75, \geq 50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$), grad 3 și 4 ($<50 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 1 ($\geq 75 \times 10^9/l$), neutropenie – grad 3 ($>1, \geq 0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1 \times 10^9/l$), grad 4 ($<0,5 \times 10^9/l$), până la revenirea la grad ≤ 2 ,
- neutropenie febrilă – grad 3, până la revenirea la grad ≤ 2 ($\geq 1,25 \times 10^9/l$) și dispariția febrei.

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de:

- pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
- stomatită – grad 4,
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 4,
- neutropenie febrilă – grad 4.
- decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Prescriptori

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

b. TUMORI NEURO-ENDOCRINE

I. Indicație – Tumori neuroendocrine nefuncționale, nerezecabile sau metastatice, bine diferențiate (de gradul 1 sau gradul 2), de origine pulmonară, la adulți cu boală progresivă.

II. Criterii de includere

1. Tumora neuro-endocrina bine diferentiată (confirmat histologic)
2. Boală local avansată nerezecabilă, metastazată sau recidivată (chirurgical nerezecabilă)
3. Origine pulmonară (localizarea tumorii primare)
4. Probe biologice care să permită administrarea tratamentului în condiții de siguranță: funcții medulară hematogenă, renală și hepatică adecvate
5. Vârsta mai mare sau egală cu 18 ani

III. Criterii de excludere:

1. Pacienți care prezintă o hipersensibilitate la everolimus sau alte rapamicine (sirolimus, temsirolimus)
2. Pacienți cu metastaze la nivelul SNC care nu sunt controlate neurologic
3. Boala slab diferențiată cu indice de proliferare (ki-67) crescut.

IV. Posologie

Doza recomandată și mod de administrare:

Doza recomandată este de 10 mg everolimus o dată pe zi, la aceeași oră. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Atenționări: Au fost raportate:

1. pneumonită neinfecțioasă (inclusiv boala pulmonară interstițială) este un efect de clasă al derivaților rapamicinei, inclusiv everolimus (unele cazuri au fost severe și în câteva ocazii, rezultatul letal)
2. infecții bacteriene, micotice, virale sau cu protozoare, inclusiv infecții cu patogeni oportuniști (unele au fost severe - au produs sepsis, insuficiență respiratorie sau hepatică și ocazional, letale)
3. reacții de hipersensibilitate care includ dar nu se limitează la: anafilaxie, dispnee, eritem facial, durere toracică sau angioedem
4. ulcerări ale mucoasei bucale, stomatită și mucozită bucală
5. cazuri de insuficiență renală (inclusiv insuficiență renală acută), unele cu rezultat letal.

Ajustări ale dozei:

Dacă este necesară reducerea dozei se recomandă administrare a 5 mg zilnic.

Pacienții vârstnici (≥65 ani): Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență renală: Nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică:

- ușoară (Child-Pugh A) – doza recomandată este de 7,5 mg zilnic;
- moderată (Child-Pugh B) – doza recomandată este de 5 mg zilnic;
- severă (Child-Pugh C) – everolimus este recomandat numai dacă beneficiul dorit depășește riscul. În acest caz, doza de 2,5 mg zilnic nu trebuie depășită. Ajustările dozei trebuie efectuate dacă statusul hepatic al pacientului (Child-Pugh) se schimbă în timpul tratamentului.

V. Monitorizare

- imagistic – evaluare periodică prin ex CT / RMN;
- înainte de inițierea tratamentului și periodic – glicemie, funcția renală (uree, creatinina), proteinuria, colesterol, trigliceride, hemoleucogramă completă
- periodic - depistarea simptomelor care pot indica:
 - boală pulmonară interstițială sau pneumonită;
 - apariției ulcerărilor bucale;
 - apariției reacțiilor de hipersensibilitate.

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

Întreruperea temporară, la latitudinea medicului curant - până la ameliorarea simptomelor (grad ≤ 1) și reinițierea cu doza redusă se recomandă în cazul apariției unor toxicități gradul 2 sau 3 (de ex: pneumonită neinfecțioasă grad 2,3, stomatită grad 2,3, hiperglicemie, dislipidemie – grad 3, trombocitopenie – grad 2-4, neutropenie – grad 3 – 4).

Întreruperea definitivă a tratamentului se recomandă în caz de :

- pneumonită neinfecțioasă - grad 2, dacă recuperarea nu are loc în maximum 4 săptămâni; grad 3, dacă reapare toxicitatea; grad 4,
- stomatită – grad 4,
- alte toxicități non-hematologice (exclusiv evenimente metabolice) grad 3, la reinițierea tratamentului; grad 4,
- evenimente metabolice (de exemplu hiperglicemie, dislipidemie) – grad 4,
- neutropenie febrilă – grad 4.
- decizia medicului sau a pacientului

Perioada de tratament: Tratamentul trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală. Continuarea tratamentului se face de către medicul oncolog sau pe baza scrisorii medicale de către medicii de familie desemnați."

10. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 215 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 215 cod (L01XE27): DCI IBRUTINIBUM

DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) recidivant sau refractar.
- Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

(1) pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC)

- a.** ca tratament de prima linie - în monoterapie,
- b.** pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie
- c.** în asociere cu bendamustina și rituximab (BR) la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.
- d.** boala activă: minim 1 criteriu IWCLL indeplinit

(2) pacienții adulți (peste 18 ani) cu Limfom non-hodgkin cu celule de manta (LCM) care nu au răspuns sau au recăzut după tratamentul administrat anterior - în monoterapie

(3) pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemia Waldenstrom

- a.** care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
- b.** cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în monoterapie

(4) diagnostic confirmat de LLC/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie in flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeza si dozari)

CRITERII DE EXCLUDERE

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

TRATAMENT

Doze

1. Pentru LLC doza de ibrutinib recomandată este de 420mg (3 capsule de 140mg) o dată pe zi, administrate oral
2. Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560mg (4caps de 140mg) o dată pe zi, administrate oral
3. Pentru MW doza de ibrutinib recomandată este de 420mg (3 capsule de 140mg) o dată pe zi, administrate oral

Mod de administrare

Ibrutinibul trebuie administrat oral, o dată pe zi cu un pahar cu apă, la aproximativ aceeași oră în fiecare zi. Capsulele se înghit întregi, nu se deschid, nu se sparg, nu se mestecă. Se pot lua înainte sau după masă.

Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- sarcina
- la pacienții tratați cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare; ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.

Ajustarea dozelor

- tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru oricare toxicitate non- hematologică ≥ 3 , neutropenie ≥ 3 cu infecție sau febră sau toxicitate hematologică ≥ 4 .
- după rezolvarea completă sau reducerea toxicității la ≥ 1 , tratamentul se reia cu aceeași doză; dacă toxicitatea re apare, la reluarea tratamentului doză se reduce cu 1caps (140mg)/zi; dacă este nevoie, doză zilnică se mai poate reduce cu o capsulă/zi;

dacă toxicitatea persista sau re apare după 2 reduceri de doză, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.

Apariția toxicității	Modificarea dozei după recuperare	
	LCM	LLC/MW
Prima	se reia administrarea cu doză de 560 mg, zilnic	se reia administrarea cu doză de 420 mg, zilnic
A doua	se reia administrarea cu doză de 420 mg, zilnic	se reia administrarea cu doză de 280 mg, zilnic
A treia	se reia administrarea cu doză de 280 mg, zilnic	se reia administrarea cu doză de 140 mg, zilnic
A patra	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIB	se întrerupe tratamentul cu IBRUTINIB

- pentru pacienții varstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală; la pacienții cu insuficiența renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) ibrutinib 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) doză recomandată este de 280 mg, respectiv 140 mg, cu monitorizarea semnelor de toxicitate. Nu este recomandată administrarea ibrutinib la pacienții cu disfuncție hepatică severă.

– Interacțiuni medicamentoase

1. Medicamentele care au un mecanism de acțiune care inhibă puternic sau moderat CYP3A potentează acțiunea ibrutinib și trebuie evitate.

Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea medicament se recomandă:

- În cazul inhibitorilor puternici: întreruperea temporară a ibrutinibului (pană la 7 zile sau mai puțin) sau reducerea dozei la 140 mg (1caps)/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.
- În cazul inhibitorilor moderati: reducerea dozei la 280 mg (2caps)/zi cu monitorizare atentă pentru apariția fenomenelor de toxicitate.

2. Nu este necesară ajustarea dozei când se asociază cu medicamente care inhibă ușor CYP3A.

3. Utilizarea concomitentă a inductorilor puternici sau moderati ai CYP3A4 trebuie evitată deoarece scade concentrația plasmatică a ibrutinibului. Dacă este absolut necesară folosirea unui asemenea produs se recomandă monitorizarea cu atenție a pacientului pentru lipsa eficacității.

4. Inductorii slabi pot fi utilizati concomitent cu ibrutinibul cu conditia monitorizarii pacientilor pentru o eventuală lipsă de eficacitate.

Perioada de tratament.

Tratamentul trebuie continuat pana la progresia bolii sau pana cand nu mai este tolerat de catre pacient.

MONITORIZAREA TRATAMENTULUI (PARAMETRII CLINICO-PARACLINICI SI PERIODICITATE)

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

Se recomanda controlul lunar sau la nevoie mai frecvent, al hemogramei, functiei hepatice, renale, electrolitilor; efectuarea initial si apoi monitorizare periodica (la aprecierea medicului) a EKG (pentru estimarea intervalului QT).

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

Se va monitoriza lunar hemoleucograma completa - citopenie.

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 ECG.

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

Pacientii trebuie monitorizati pentru aparitia cancerului cutanat de tip non-melanom.

Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonara interstitiala.

CRITERII DE EVALUARE A RASPUNSULUI LA TRATAMENT

a. Eficienta tratamentului cu ibrutinib in LLC si LCM se apreciaza pe baza criteriilor ghidului IWCLL (International Workshops on CLL) respectiv IWG-NHL (International Working Group for non-Hodgkin's lymphoma):

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

b. Eficienta tratamentului cu ibrutinib in MW se apreciaza conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenstrom Macroglobulinemia)

CRITERII DE INTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se intrerupe:

- cand apare progresia bolii sub tratament si se pierde beneficiul clinic;
- cand apare toxicitate inacceptabila sau toxicitatea persista dupa doua scaderi succesive de doza;
- cand pacientul necesita obligatoriu tratament cu unul din medicamentele incompatibile cu administrarea ibrutinib;
- sarcina.

PARTICULARITATI:

- Limfocitoza ca efect farmacodinamic
- dupa initierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacientii cu LLC tratati cu ibrutinib, s-a observat o crestere reversibila a numărului de limfocite (de exemplu o crestere de $\geq 50\%$ fata de valoarea initiala si un numar absolut $> 5000/mm^3$), deseori asociata cu reducerea limfadenopatiei.
- această limfocitoza observata reprezinta un efect farmacodinamic si NU trebuie considerata boala progresiva, in absenta altor constatari clinice.
- trebuie considerata boala progresiva, in absenta altor constatari clinice.
- apare de obicei in primele cateva saptamani de tratament cu ibrutinib (durata mediana de timp 1,1 saptamani) si de obicei dispare intr-un interval median de timp de 18,7 saptamani la pacientii cu LLC.

ATENTIONARI SI PRECAUTII SPECIALE:

- ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alti antagonisti ai vitaminei K - NU trebuie administrati concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de peste si preparatele cu vitamina E.
- Tratamentul cu ibrutinib trebuie intrerupt pentru un interval minim de 3-7 zile pre- si post-operator in functie de tipul interventiei chirurgicale si riscul de sangerare.
- În caz de leucostaza trebuie luata in considerare intreruperea temporara a tratamentului cu ibrutinib.

- În prezenta semnelor de boala pulmonara interstitiala (BPI) se intrerupe tratamentul cu ibrutinib si se administreaza tratament specific; daca simptomatologia persista se vor lua in considerare riscurile si beneficiile tratamentului cu ibrutinib si in cazul continuarii tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacientii cu fibrilatie atriala cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea in vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacientii cu fibrilatie atriala preexistenta ce necesita terapie anticoagulanta se vor lua in considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacientii cu risc de scurtare suplimentara a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom in antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie facuta cu multa precautie si monitorizare atenta
- In timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate in perioada fertila trebuie sa utilizeze mijloace de contraceptie
- alaptarea trebuie intrerupta in timpul tratamentului cu ibrutinib
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomanda:
- testare pentru infectie VHB inaintea inceperii tratamentului;
- la pacientii cu serologie pozitiva VHB decizia inceperii tratamentului se ia impreuna cu un medic specialist in boli hepatice
- monitorizare atenta a purtatorilor de VHB, impreuna cu un medic expert in boala hepatica, 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.

PRESCRIPTORI

- Medici specialiști hematologi (sau, dupa caz, specialiști de oncologie medicală).
- Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog

11. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 223 cod (L01XC15): DCI OBINUTUZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 223 cod (L01XC15): DCI OBINUTUZUMAB

I. Indicația terapeutică

1. Obinutuzumab administrat în asociere cu clorambucil este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) netratată anterior și cu comorbidități care nu permit administrarea unui tratament pe bază de fludarabină în doză completă.
2. Obinutuzumab administrat în asociere cu bendamustină, urmat de tratament de întreținere cu Obinutuzumab in monoterapie, este indicat pentru tratamentul pacienților cu limfom folicular (LF) care nu au răspuns la tratament sau au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.
3. Obinutuzumab administrat in asociere cu chimioterapie, urmat de tratament de intretinere cu Obinutuzumab la pacientii care obtin un raspuns la tratament este indicat pentru tratamentul pacientilor cu limfom folicular in forma avansata, netratati anterior.

II. Criterii de includere în tratament

- pacienții cu LLC si indicatie de initiere a tratamentului, cărora nu li s-a administrat nici o linie de tratament și care au alte afecțiuni care induc intoleranța la administrarea unei doze complete de fludarabină.
- pacienții cu limfom folicular cărora li s-a administrat cel puțin o linie de tratament cu rituximab, care nu au răspuns la tratament sau care au prezentat progresia bolii în timpul sau în interval de 6 luni după acesta.
- pacientii cu limfom folicular in forma avansata (stadiul II bulky disease, stadiul III/IV), netratati anterior

III. Criterii de excludere

- hipersensibilitate la obinutuzumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament
- Obinutuzumab nu trebuie administrat în prezența unei infecții active și trebuie acordată atenție atunci când se ia în considerare utilizarea la pacienții cu infecții recurente sau cronice în antecedente
- pacienții cu hepatită B activă nu trebuie tratați cu Obinutuzumab
- Obinutuzumab nu trebuie administrat la femeile gravide decât dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial
- nu se administrează Obinutuzumab copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există informații privind utilizarea sa la aceste grupe de vârstă

IV. Tratament

A. Leucemie limfocitară cronică (LLC): se vor administra 6 cicluri de tratament cu Obinutuzumab în asociere cu un alt medicament pentru tratamentul cancerului, numit clorambucil. Fiecare ciclu de tratament durează 28 de zile. Doza recomandată de obinutuzumab în asociere cu leukeran este de 1000 mg.

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos.

- **Ciclul 1 de tratament** – acesta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1:

- în ziua 1 din primul ciclu de tratament, se va administra, foarte lent, o parte a primei doze, de 100 miligrame (mg) de Obinutuzumab; se va monitoriza cu atenție pentru a putea depista reacțiile adverse legate de administrarea perfuziei (RAP).

- dacă nu apare vreo reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze (900 mg) va fi administrat în aceeași zi.

- dacă apare o reacție legată de administrarea perfuziei după administrarea acestei mici părți din prima doză, restul primei doze va fi administrat în ziua 2.

- Ziua 8 – doză completă (1000 mg)

- Ziua 15 – doză completă (1000 mg)

- **Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6** – o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 – doză completă (1000 mg).

B. Limfom folicular (LF):

a. Pacienți cu limfom folicular în forma avansată, netratați anterior - în combinație cu chimioterapie

- Inducție:

- 6 cicluri de tratament de 21 zile în combinație cu CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednison) urmate de 2 cicluri suplimentare cu Obinutuzumab în monoterapie sau,

- 8 cicluri de tratament de 21 zile în combinație cu CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednison)

- **Mentinere:** pacienții care au obținut un răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție cu Obinutuzumab în combinație cu chimioterapie (CHOP sau CVP) trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

O schema standard de tratament este prezentată mai jos:

- **Terapie de inducție** (Obinutuzumab + CHOP sau CVP)

- **Ciclu 1 de tratament** – aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg)

- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)

- Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

- **Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6** - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 21 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

- **Terapie de menținere**

Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează (în funcție de care survine primul).

b. Pacienți cu limfom folicular care nu au răspuns sau au progresat în timpul sau în interval de 6 luni după tratamentul cu rituximab sau cu o schemă de tratament care a inclus rituximab.

- Inducție:

- 6 cicluri de tratament de 28 zile în combinație cu bendamustina

- **Mentinere:** pacienții care au obținut un răspuns complet sau parțial la tratamentul de inducție cu Obinutuzumab sau care au boala stabilă trebuie să continue administrarea de Obinutuzumab 1000 mg ca monoterapie la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, sau până la progresia bolii (în funcție de care survine primul).

O schemă standard de tratament este prezentată mai jos:

- **Terapie de inducție**

- **Ciclu 1 de tratament** – aceasta va include trei doze de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg)

- Ziua 8 - doză completă (1000 mg)

- Ziua 15 - doză completă (1000 mg).

- **Ciclurile de tratament 2, 3, 4, 5 și 6** - o singură doză de Obinutuzumab în intervalul celor 28 de zile:

- Ziua 1 - doză completă (1000 mg).

- Bendamustina se administrează în zilele 1 și 2 ale ciclurilor 1-6, în perfuzie intravenoasă în doza de 90 mg /mp/zi

- **Terapie de menținere**

• Doză completă (1000 mg) la fiecare 2 luni timp de până la 2 ani, în condițiile în care boala nu avansează.

Profilaxia și premedicația în cazul sindromului de liză tumorală (SLT)

Se consideră că pacienții cu încărcătură tumorală mare și/sau cu un număr mare de limfocite circulante [$> 25 \times 10^9/l$] și/sau insuficiență renală [Cl < 70 ml/min]) au risc de SLT și trebuie să primească tratament profilactic.

Profilaxia:

a. hidratare corespunzătoare

b. uricostatice (de exemplu, alopurinol) sau

c. urat-oxidază (de exemplu, rasburicază începând cu 12-24 de ore înainte de inițierea tratamentului.

Profilaxia și premedicația în cazul apariției reacțiilor legate de administrarea perfuziei (RAP)

– Ziua 1, ciclul 1:

– corticosteroizi i.v.: recomandat la pacienții cu LF și obligatoriu pentru pacienții cu LLC – cu o ora înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison/prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)

– analgezic/ antipiretic oral – cu minim 30 minute înainte de Obinutuzumab (1000 mg acetaminofen/ paracetamol)

– antihistaminic – cu 30 minute înainte de Obinutuzumab (50 mg difenhidramină)

– Ziua 2, ciclul 1:

– corticosteroizi i.v. – cu o oră înainte de Obinutuzumab (100 mg prednison / prednisolon sau 20 mg dexametazonă sau 80 mg metilprednisolon)

– analgezic/antipiretic oral – cu 30 minute înainte (1000 mg acetaminofen / paracetamol)

– antihistaminic – cu 30 minute înainte (50 mg difenhidramină)

– se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu antihipertensive cu 12 ore înainte de și pe durata administrării fiecărei perfuzii cu Obinutuzumab și în decursul primei ore după administrare, datorită posibilității de apariție a hipotensiunii arteriale în urma tratamentului cu Obinutuzumab.

V. Monitorizarea tratamentului

Înainte de inițierea tratamentului:

– hemoleucogramă cu formulă leucocitară

– biochimie: funcția renală (creatinina, uree), valorile serice ale potasiului seric (ionograma) și acidului uric, transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină.

– evaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)

– evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin) Periodic:

– hemoleucograma cu formulă leucocitară

– biochimie: funcție renală (creatinină, uree, ac uric), transaminaze (TGO, TGP), fosfataza alcalină

– ionograma : potasiu seric

– reevaluare cardiologică (EKG, ecocardiografie)

– evaluare imagistică (CT toraco-abdomino-pelvin)

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Obinutuzumab:

– lipsa de răspuns sau intoleranță

VII. Prescriptori: Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie clinică.

12. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 227 cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 227 cod (L02BB04): DCI ENZALUTAMIDUM

I. Indicații

1. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți cu simptomatologie absentă sau ușoară, după eșecul hormonoterapiei de prima linie (blocada androgenică completă, analog GnRH +/- antiandrogeni), la care chimioterapia nu este încă indicată din punct de vedere clinic.

2. tratamentul adenocarcinomului de prostată în stadiu metastatic rezistent la castrare, la bărbați adulți a căror boală a evoluat în timpul sau după administrarea unei terapii cu docetaxel.

II. Criterii de includere în tratament

– adenocarcinom metastatic al prostatei, confirmat histopatologic;

– boală progresivă în timpul sau după finalizarea tratamentului hormonal (pentru indicația 1), respectiv în timpul sau după finalizarea tratamentului cu docetaxel (pentru indicația 2), definită astfel:

a. criterii PCWG (Prostate Cancer Working Group): două creșteri consecutive ale valorii PSA și/sau

- b.** boală progresivă evidentiată imagistic la nivelul țesuturilor moi, oase, viscere, cu sau fără creștere a PSA (criteriile de evaluare a răspunsului în tumorile solide - ResponseEvaluationCriteria in Solid Tumors - RECIST);
- deprivare androgenică - testosteron seric de 50 ng per dl sau mai puțin (≤ 2.0 nmol per litru);
- funcție medulară hematogenă, hepatică și renală adecvate
- după chimioterapie (indicația nr.2), atât boala metastatică osoasă cât și boala metastatică viscerală
- pot fi incluși pacienți care au primit anterior cel puțin un regim de chimioterapie cu docetaxelul:
- a.** la pacienții la care nu a fost încă administrată chimioterapia, statusul de performanță ECOG trebuie să fie egal cu 0 sau 1 (pentru indicația nr 1 a enzalutamidei).
- b.** pacienți asimptomatici sau care prezintă puține simptome (durerea asociată cu neoplasmul de prostată care corespunde unui scor < 4 pe scala durerii BPI - Brief Pain Inventory, adică durere mai intens resimțită în ultimele 24 de ore).

III. Criterii de excludere

- afecțiuni cardiovasculare semnificative: diagnostic recent de infarct miocardic (în ultimele 6 luni) sau angină instabilă (în ultimele 3 luni), insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA (clasificarea „New York Heart Association”) cu excepția cazurilor în care fracția de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) este $\geq 45\%$, bradicardie, hipertensiune arterială necontrolată, aritmii ventriculare semnificative clinic sau bloc AV (fără pacemaker permanent).
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, inclusiv intoleranță la fructoză
- valori ale transaminazelor mai mari de 2,5 ori limita superioară a valorilor normale (iar pentru pacienții care prezintă determinări secundare hepatice, mai mari de 5 ori față de limita superioară a valorilor normale);
- pacienții cu simptomatologie moderată sau severă, alta decât cea definită mai sus la criteriile de includere ca fiind simptomatologie minimă, nu au indicație de enzalutamidă înaintea chimioterapiei
- metastaze cerebrale (netratate sau instabile clinic) sau meningita carcinomatoasă progresivă;
- tratament cu antagoniști ai receptorilor de androgeni, inhibitor de 5 α reductază, estrogen sau chimioterapie timp de 4 săptămâni anterior începerii tratamentului cu enzalutamidă.

IV. Posologie

- Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă ca doză unică administrată pe cale orală.
- Tratamentul se prescrie la fiecare 28 de zile.
- Castrarea medicală cu analogi LHRH trebuie continuată în timpul tratamentului cu enzalutamidă
- Mod de administrare: enzalutamidă este destinată administrării orale. Capsulele trebuie înghițite întregi cu apă și se pot administra cu sau fără alimente.
- Dacă un pacient omite doza de enzalutamidă la ora obișnuită, doza prescrisă trebuie să fie administrată cât se poate de repede. Dacă un pacient omite doza zilnică totală, tratamentul trebuie reluat în ziua următoare cu doza zilnică obișnuită.

Utilizarea concomitentă cu medicamente care pot prelungi intervalul QT

Pacienții cu antecedente de prelungire a intervalului QT sau care prezintă factori de risc pentru prelungirea intervalului QT și la pacienți cărora li se administrează concomitent medicamente care ar putea prelungi intervalul QT necesită atenție și monitorizare cardiologică.

Aceste medicamente, capabile să inducă torsada vârfurilor, sunt antiaritmicele clasa IA (chinidină, disopiramidă) sau clasa III (amiodaronă, sotalol, dofetilidă, ibutilidă), metadonă, moxifloxacin, antipsihotice.

Utilizarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C8

Dacă este posibil, trebuie evitată utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP2C8. Dacă trebuie administrat concomitent un inhibitor puternic al CYP2C8, doza de enzalutamidă trebuie scăzută la 80 mg o dată pe zi. Dacă tratamentul concomitent cu inhibitor al CYP2C8 este întrerupt, doza de enzalutamidă trebuie să fie cea utilizată înainte de inițierea administrării inhibitorului puternic al CYP2C8.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele vârstnice.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (Clasa A, B sau respectiv C conform clasificării Child-Pugh).

A fost observat un timp de înjumătățire al medicamentului crescut la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal.

Convulsii

Pacienții cu antecedente de convulsii sau cu afecțiuni care puteau predispuce la convulsii necesită atenție și monitorizare neurologică.

Modificare doza datorită efectelor secundare

Dacă un pacient prezintă o toxicitate de Grad ≥ 3 sau o reacție adversă intolerabilă, administrarea trebuie întreruptă timp de o săptămână sau până când simptomele se ameliorează până la un Grad ≤ 2 , apoi reluați tratamentul cu aceeași doză sau cu o doză scăzută (120 mg sau 80 mg) dacă este justificat.

V. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de inițierea tratamentului:

- hemoleucogramă cu formulă leucocitară, valorile INR;
- transaminaze serice (GOT, GPT);
- alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfatază alcalină etc.);
- PSA
- examen sumar de urină;
- evaluare cardiologică (inclusiv EKG și ecocardiografie);
- evaluare imagistică (de exemplu: CT torace, abdomen și pelvis, RMN, scintigrafie osoasă - dacă nu au fost efectuate în ultimele 3 luni)

Periodic:

- hemoleucograma, transaminazele serice, glicemia serică
- testosteron (doar pentru pacienții aflați în tratament concomitent cu analog LHRH care nu au fost castrați chirurgical);
- PSA;
- evaluare imagistică (Ex CT torace, abdomen și pelvis/ RMN/ scintigrafie), inclusiv CT/RMN cranian pentru depistarea sindromului encefalopatiei posterioare reversibile)
- evaluare clinică a funcției cardiace și monitorizarea TA

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Enzalutamida

a) cel puțin 2 din cele 3 criterii de progresie:

Progresie radiologică, pe baza examenului CT sau RMN sau a scintigrafiei osoase

- apariția a minimum 2 leziuni noi, osoase;
- progresia la nivel visceral / ganglioni limfatici / alte leziuni de părți moi va fi în conformitate cu criteriile RECIST;

Progresie clinică (simptomatologie evidentă care atestă evoluția bolii): fractură pe os patologic, creșterea intensității durerii (creșterea dozei de opioid sau obiectivarea printr-o scală numerică: VPI, BPI-SF etc.), compresii medulare, necesitatea iradierii paleative sau a tratamentului chirurgical paleativ pentru metastaze osoase, etc.

Progresia valorii PSA creștere confirmată cu 25% față de cea mai mică valoare a pacientului înregistrată în cursul tratamentului actual (față de nadir)

b) efecte secundare (toxice) nerecuperate (temporar / definitiv, la latitudinea medicului curant): anxietate, cefalee, tulburări de memorie, amnezie, tulburări de atenție, sindromul picioarelor neliniștite, hipertensiune arterială, xerodermie, prurit, fracturi, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile;

c) decizia medicului;

d) decizia pacientului;

VII. Prescriptori:

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

13. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 230 cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 230 cod (L01XC17): DCI NIVOLUMABUM

1. Indicație: Melanomul malign

I. Indicații:

Nivolumab este indicat pentru tratamentul melanomului malign, la pacienți adulți, în două situații:

- 1.** Indicația 1 – pentru pacienți diagnosticați în stadiu avansat al bolii (nerezecabil sau metastazat), în monoterapie sau asociat cu ipilimumab (asocierea este indicată mai ales la pacienții cu expresie redusă a PD-L1 la nivelul celulelor tumorale) – indicație de tratament cu intenție paleativă.
- 2.** Indicația 2 – pentru pacienți diagnosticați cu stadiile III sau IV de boala, la care s-au îndepărtat toate leziunile existente prin intervenție chirurgicală – indicație de tratament cu intenție adjuvantă.

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

II. Criterii de includere pentru indicația cu intenție paleativă

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție paleativă:

A. Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile IIIC sau IV de boala
- Status de performanta ECOG 0-2*
- Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere)* (*vezi observația de mai jos)

Nivolumabum se administrează in monoterapie.

B Pentru pacienții cu următoarele caracteristici

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom avansat local si/sau regional, inoperabil, sau metastazat, confirmat histologic
- Evaluarea extensiei bolii locale, regionale si la distanta (imagistica standard) pentru a certifica încadrarea in stadiile IIIC sau IV de boala
- Status de performanta ECOG 0-1
- Este permisa prezenta metastazelor cerebrale, cu condiția ca acestea sa fie tratate si stabile, fără corticoterapie de întreținere mai mult de echivalentul a 10 mg prednison (ca doza de întreținere) la inițierea tratamentului cu nivolumab se poate asocia ipilimumab, in dozele si pe durata prevăzuta in protocolul terapeutic pentru Ipilimumab L01XC11.

Pentru pacienții cu indicație de tratament cu intenție adjuvanta:

- vârsta mai mare de 18 ani
- Melanom malign stadiile III sau IV, confirmat histologic, operat cu intenție de radicalitate (inclusiv adenopatii si/sau leziuni secundare la distanta)
- Absenta semnelor de boala (clinic si imagistic), după intervenția chirurgicala, înainte de începerea tratamentului cu nivolumab.
- Status de performanta ECOG 0-2

III. Criterii de excludere – valabile pentru ambele indicații

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează
- Lipsa răspunsului la tratamentul anterior cu imunoterapie (antiPD1/antiPDL1 sau antiCTLA4 etc) – boala evolutiva dovedita cert, clinic sau imagistic, anterior episodului actual.
- Prezenta unei afecțiuni auto-imune, inclusiv diabet zaharat prin mecanism auto- imun; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesita tratament sistemic imunosupresor nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab sau asocierea nivolumab cu ipilimumab*
- Boala interstițială pulmonara simptomatica*
- Insuficienta hepatica severa*
- Hepatita virala C sau B in antecedente (boala prezenta, evaluabila cantitativ - determinare viremie)*
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitenta (inclusiv corticoterapie in doza zilnica mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*

* Observație:

Pentru pacienții cu status de performanta ECOG > 2, determinări secundare cerebrale netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonara pre- existentă, afecțiuni autoimune pre-existente, tratamente imunosupresoare anterioare, necesar de corticoterapie in doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronica cu virus B sau C tratata, controlata, cu viremie redusa semnificativ sau absenta după tratamentul specific, insuficiență hepatica severa, nu exista date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați in aceste studii clinice pivot.

Deoarece nu exista o alternativa terapeutică eficienta pentru indicația curenta (mai ales pentru pacienții fără mutații la nivelul BRAF), nivolumab in monoterapie poate fi utilizat cu precauție, chiar si in absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz in parte.

Asocierea nivolumab cu ipilimumab nu se utilizează la pacienții cu Boala interstițială pulmonara simptomatica, Insuficienta hepatica severa, Hepatita virala C sau B in antecedente sau pacienți care urmează tratament imunosupresiv pentru o afecțiune concomitenta (inclusiv corticoterapie in doza zilnica mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison), aceste condiții fiind contraindicații absolute.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică (valabile pentru ambele indicații):

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor IIIC și IV
- Confirmarea histologică a diagnosticului
- Evaluare biologică: hemoleucograma, GOT, GPT, lipaza, amilaza, TSH, T3, T4, glicemie, creatinina, uree, ionograma serică, și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, tehnica administrare, valabilitate – pentru indicația de tratament cu intenție de paleatie:

Nivolumab în monoterapie: doza recomandată este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute, în perfuzie intravenoasă.

Pentru pacienții pentru care Nivolumab la inițiere se administrează în asociere cu Ipilimumab, pe durata administrării Ipilimumab doza de Nivolumab este de 1 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, pe durata a 30 de minute, la fiecare 3 săptămâni pentru primele 4 administrări, urmată de faza a doua de administrare a Nivolumab în monoterapie. În faza de monoterapie, prima doză de nivolumab trebuie administrată:

- la interval de 3 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab- ipilimumab, dacă se folosește doza de 240 mg la fiecare 2 săptămâni; sau
- la interval de 6 săptămâni după ultima doză din terapia asociată nivolumab- ipilimumab, dacă se folosește doza de 480 mg la fiecare 4 săptămâni.

Tratamentul cu nivolumab atât în monoterapie cât și în asociere cu ipilimumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doze, tehnica administrare, valabilitate – pentru indicația de tratament cu intenție de adjuvantă:

Doza recomandată de nivolumab este de 3 mg/kg, administrată intravenos pe durata a 60 minute, la fiecare 2 săptămâni.

În terapia adjuvantă, durata maximă a tratamentului cu nivolumab este de 12 luni.

Grupe speciale de pacienți:

Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu - fiecare ml din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea Nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile din trialurile clinice de înregistrare

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică incipientă. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei:

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 1-4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.
- Se va adăuga terapie specifică fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos - soluție Ringer) - pentru sindrom diareic, antibiotice - pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare - pentru reacția hepatică, etc
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresiv diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Conform recomandărilor de mai sus, corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun. Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice după inițierea tratamentului cu nivolumab nu exclude răspunsul la nivolumab.

V. Monitorizarea tratamentului (recomandări valabile pentru ambele indicații):

- Examen imagistic - examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- Pentru a confirma etiologia reacțiile adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată și se recomandă consult interdisciplinar.

• Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$; foarte frecvente): fatigabilitatea (33%), erupția cutanată (20%), pruritul (18%), diareea (16%) și greața (14%), creșterea valorii AST, ALT, bilirubinei totale, creșterea valorii fosfatazei alcaline, creșterea valorii creatininei, limfopenie, trombocitopenie, anemie. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Reacții adverse frecvente (între 1% și 10% incidenta): infecții ale tractului respirator superior, reacție la administrarea în perfuzie, hipotiroidism, hipertiroidism, hiperglicemie, hiponatremie, scăderea apetitului alimentar, neuropatie periferică, cefalee, amețeli, hipertensiune arterială, pneumonită, dispnee, tuse, colită, stomatită, vărsături, durere abdominală, constipație, vitiligo, xeroză cutanată, eritem, alopecie, durere musculoscheletică, artralgie, febră, edem (inclusiv edem periferic), creșterea valorii lipazei, creșterea valorii amilazei, neutropenie.

Reacții adverse mai puțin frecvente (sub 1% incidenta): reacție anafilactică, hipersensibilitate, insuficiență suprarenaliană, hipopituitarism, hipofizită, tiroidită, cetoacidoză, diabetică, diabet zaharat, sindrom Guillain-Barré, demielinizare, sindrom miastenic, neuropatie autoimună (inclusiv pareză a nervilor facial și abducens), uveită, aritmie (inclusiv aritmie ventriculară), pancreatită, eritem polimorf, psoriazis, rozacee, nefrită tubulo-interstițială, insuficiență renală.

Efecte secundare (toxicitate) specifice - mediate imun

• **Pneumonită mediată imun** În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul pneumonitei de grad 3 sau 4, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 2-4 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul pneumonitei de grad 2 (cu simptomatologie), trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doze echivalente cu 1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 2-4 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• **Colită mediată imun** În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul diareei sau al colitei de grad 4, trebuie întrerupt permanent tratamentul cu nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul diareei sau al colitei de grad 3, trebuie amânată administrarea nivolumab și inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

În cazul diareei sau al colitei de grad 2, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care diareea sau colita sunt persistente, se utilizează corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la o doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

• **Hepatită mediată imun** În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de hepatită severă.

Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 3 sau 4 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor sau bilirubinei totale, trebuie amânată administrarea nivolumab. În cazul în care aceste valori crescute ale testelor de laborator persistă, trebuie utilizată corticoterapie în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. În

cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nici o ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, se cresc dozele de corticosteroid până la doze echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- **Nefrită sau disfuncție renală mediată imun** În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

În cazul creșterilor de grad 4 ale concentrațiilor serice ale creatininei, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon.

În cazul creșterilor de grad 2 sau 3 ale concentrațiilor serice ale creatininei, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia în doză echivalentă cu 0,5-1 mg/kg/zi de metilprednisolon. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. În cazul în care se observă o agravare sau nu se obține nicio ameliorare în pofida inițierii corticoterapiei, trebuie crescută doza de corticosteroid până la doze echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon și tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent.

- **Endocrinopatii mediate imun** În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice). Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond. Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormon tiroidian, după cum este necesar.

În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiat tratamentul cu metimazol, după cum este necesar. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a glandei tiroide.

După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției tiroidiene trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul insuficienței suprarenaliene simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată corticoterapia de substituție fiziologică, după cum este necesar. Monitorizarea funcției glandelor suprarenale și a concentrațiilor de hormon trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție cu corticosteroid.

În cazul hipofizitei simptomatice, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție hormonală. Corticoterapia în doză echivalentă cu 1-2 mg/kg/zi de metilprednisolon trebuie avută în vedere în cazul în care se suspectează inflamația acută a hipofizei. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei, dacă a fost necesară. Monitorizarea funcției hipofizare și a concentrațiilor de hormoni trebuie continuată pentru a asigura utilizarea terapiei adecvate de substituție hormonală.

În cazul diabetului zaharat simptomatic, trebuie amânată administrarea nivolumab și trebuie inițiată, după cum este necesar, terapia de substituție cu insulină. Monitorizarea glicemiei trebuie continuată pentru a asigura utilizarea adecvată a substituției cu insulină.

- **Erupții cutanate mediate imun** În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat erupții cutanate severe care pot fi mediate imun.

În cazul erupțiilor cutanate de grad 3, tratamentul cu nivolumab trebuie amânat,

În cazul erupțiilor cutanate de grad 4 acesta trebuie întrerupt. Erupțiile cutanate severe trebuie tratate cu doze mari de corticosteroizi echivalente cu 1-2 mg/kg/zi de prednison. Trebuie precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- **Alte reacții adverse mediate imun** La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, hipopituitarism și sindrom miastenic. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie amânată administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie

întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei În studiile clinice, au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat. Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Cazurile cu progresie imagistică, fără deteriorare simptomatică, trebuie evaluate cu atenție, având 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 va repeta evaluarea imagistică, după 8 - 12 săptămâni și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului cu nivolumab.

- Tratamentul cu intenție de adjuvantă se va opri după 12 luni, în absența progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.

- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediate imun cât și în cazul unei reacții adverse mediate imun ce pune viața în pericol - în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului.

- Decizia medicului sau a pacientului

!!ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4-8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

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

2. Indicație: Cancerul bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC, non-small cell lung cancer)

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului bronho-pulmonar altul decât cel cu celule mici, local avansat sau metastazat, după tratamentul anterior cu chimioterapie, la adulți.

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

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de cancer bronho-pulmonar, altul decât cel cu celule mici, local avansat/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii / riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- Determinări secundare cerebrale de boala nou diagnosticată, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doza zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*
- Insuficiența hepatică severă*

- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezenta, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)*

* Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doza mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absența după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot.

La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat / metastazat – este obligatorie evaluarea imagistica înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească / să susțină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistica să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.

- Confirmarea histologică a diagnosticului

- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și / sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală $> 1,5 - 3 \times$ limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală $> 3 \times$ LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.

- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.

- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5-4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.

- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.

- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer) – pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatică, etc

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8-12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc

- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.

- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost obosealitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Pneumonită mediată imun S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii. Colită mediată imun Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezenta de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Hepatită mediată imun Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Nefrită sau disfuncție renală mediată imun Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

Endocrinopatii mediate imun Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

Reacții adverse cutanate mediate imun Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului

Alte reacții adverse mediate imun La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!!ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4-8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

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

3. Indicație: Carcinomul renal avansat

I. Indicații

Nivolumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului renal avansat după terapie anterioară, la adulți.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 137 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom cu celule renale clare, confirmat histologic, stadiul avansat (sunt eligibile și celelalte tipuri histologice de carcinom renal, cu excepția celor uroteliale)
- Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți

- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii / riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- Determinări secundare cerebrale de boala nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*
- Insuficiența hepatică severă*
- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)*

* Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor, pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat / metastazat – este obligatorie evaluarea imagistică înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească / să susțină progresia bolii în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie standard. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.

- Confirmarea histologică a diagnosticului

- Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, uree, calcularea RFG, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și / sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute sau 480 mg la fiecare 4 săptămâni pe durata a 60 minute administrat intravenos.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.
- În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.
- Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5-4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.

- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.
- Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti- diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer) – pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatitică, etc

V. Monitorizarea tratamentului

- Evaluarea evoluției bolii – examenul CT trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8-12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, RMN, etc
- Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.
- Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc).

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 10\%$) au fost fatigabilitatea (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Pneumonită mediată imun S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Colită mediată imun Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Hepatită mediată imun Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Nefrită sau disfuncție renală mediată imun Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

Endocrinopatii mediate imun Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

Reacții adverse cutanate mediate imun Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului.

Alte reacții adverse mediate imun La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

!!ATENȚIE - S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4-8 săptămâni).

VIII. Prescriptori

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

4. Indicație: Limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin – în monoterapie

I. INDICAȚII

Nivolumab este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin . Această indicație se codifică la prescriere prin codul 154 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT:

– pacienți adulți cu limfom Hodgkin (LH) clasic recidivat sau refractar după transplant autolog de celule stem (TCSA) și tratament cu brentuximab vedotin

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

– Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. TRATAMENT:

Tratamentul cu nivolumab trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

• Doza recomandată:

– 240 mg la fiecare 2 săptămâni în perfuzie de 30 minute

– Ajustări ale dozei:

– NU se recomandă escaladarea sau reducerea dozei.

– Poate fi necesară întârzierea sau întreruperea administrării, în funcție de siguranța și tolerabilitatea individuală – recomandari:

Reacția adversă mediată imun	Severitate	Ajustarea tratamentului
Pneumonită mediată imun	Pneumonită de grad 2	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor, până la îmbunătățirea modificărilor radiologice și până la încheierea corticoterapiei
	Pneumonită de grad 3 sau 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Colită mediată imun	Diaree sau colită de grad 2 și 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei, dacă aceasta a fost necesară
	Diaree sau colită de grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
Hepatită mediată imun	Creștere de grad 2 a concentrației plasmatice a aspartat aminotransferazei (AST), alanin aminotransferazei (ALT) sau bilirubinei totale	Se întrerupe tratamentul până la revenirea la nivelul inițial al valorilor testelor de laborator și până la încheierea corticoterapiei, dacă a fost necesară
	Creștere de grad 3 sau 4 a AST, ALT sau a bilirubinei totale	Se întrerupe permanent tratamentul.
Nefrită și disfuncție renală mediată imun	Creștere de grad 2 sau 3 a creatininei	Se întrerupe tratamentul până la revenirea creatininei la nivelul inițial și până la încheierea corticoterapiei
	Creștere de grad 4 a creatininei	Se întrerupe permanent tratamentul
Endocrinopatii mediate imun	hipotiroidism, hipertiroidism, hipofizită, simptomatice, grad 2 sau 3	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei (dacă a fost necesară pentru ameliorarea simptomelor inflamației acute). Tratamentul trebuie continuat concomitent cu terapia de substituție hormonală în condițiile absenței simptomelor
	insuficiență suprarenaliană grad 2	
	Diabet zaharat grad 3	
	Hipotiroidism grad 4	Se întrerupe permanent tratamentul
	Hipertiroidism grad 4	
	Hipofizită grad 4	
	insuficiență suprarenaliană grad 3 sau 4	
	Diabet zaharat grad 4	
Erupții cutanate mediate	Rash cutanat grad 3	Se întrerupe tratamentul până la
	Rash cutanat grad 4	remiterea simptomelor și până la încheierea corticoterapiei

imun	Sindrom Stevens-Johnson (SJS) sau epidermiză necrotică toxică (TEN)	Se întrerupe permanent tratamentul
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3 (prima apariție)	Se întrerupe tratamentul până la remiterea simptomelor
	Miocardită grad 3	Se întrerupe permanent tratamentul
	Grad 4 sau grad 3 recurent; persistența grad 2 sau 3 în pofida ajustării tratamentului; imposibilitatea reducerii dozei de corticosteroid la 10 mg de prednison sau echivalent pe zi.	Se întrerupe permanent tratamentul

Notă: Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile de Terminologie Comună pentru Evenimente Adverse ale Institutului Național de Cancer versiunea 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4).

- În funcție de severitatea reacției adverse, nivolumab trebuie întrerupt și administrați corticosteroizi; după ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei.
- În cazul în care pentru tratamentul unei reacții adverse se utilizează corticoterapie cu rol imunosupresor, după ameliorarea reacției adverse se va iniția reducerea dozei acesteia timp de cel puțin o lună; reducerea rapidă a dozei poate duce la agravarea reacției adverse.
- Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor diferită de corticoterapie în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.
- Tratamentul cu nivolumab nu trebuie reluat pe durata utilizării imunosupresiei cu corticosteroizi sau cu alte medicamente imunosupresoare.
- La pacienții la care se administrează terapie imunosupresoare se va utiliza profilaxia cu antibiotice în vederea prevenirii infecțiilor oportuniste.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt permanent în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

– Mod de administrare:

- Nivolumab se administrează numai intravenos sub forma de perfuzie pe durata unui interval de 30 de minute.
- NU trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.
- Perfuzia trebuie administrată printr-un filtru încorporat steril, apirogen, cu legare redusă de proteine și dimensiune a porilor de 0,2-1,2 μ m.
- Doza totală necesară de nivolumab poate fi perfuzată direct sub forma soluției de 10 mg/ml sau poate fi diluată până la o concentrație minimă de 1 mg/ml prin utilizarea soluției de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile sau a soluției de glucoză 50 mg/ml (5%) pentru preparate injectabile.
- Manipularea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor din RCP (rezumatul caracteristicilor produsului).

– Durata tratamentului:

- Tratamentul trebuie continuat cât timp se observă un beneficiu clinic sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

I. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

– Înaintea începerii tratamentului este necesară o evaluare completă a pacientului:

- Examen clinic
- Hemoleucograma
- Examene biochimice: glicemie, probe hepatice (transaminaze, bilirubină), probe renale (uree, creatinină), ionogramă, hormoni tiroidieni
- Examene imagistice

– În timpul și după terminarea tratamentului:

- Tratamentul cu nivolumab este asociat cu reacții adverse mediate imun. Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la tratamentul cu nivolumab poate apărea în orice moment în timpul sau după întreruperea utilizării acestuia.
- Pentru a confirma etiologia reacțiilor adverse mediate imun suspectate sau a exclude alte cauze, trebuie efectuată o evaluare adecvată.

II. REACȚII ADVERSE:

a. Reacții adverse mediate imun:

În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, se impune evaluarea adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze.

- Pneumonită mediată imun.

– S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese în timpul tratamentului cu nivolumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor

sugestive pentru pneumonită, cum sunt modificările radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Colită mediată imun.

- Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezența de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Hepatită mediată imun.

- Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

- Nefrită sau disfuncție renală mediată imun.

- Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

- Endocrinopatii mediate imun.

- În cazul tratamentului cu nivolumab, s-au observat endocrinopatii severe, inclusiv hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat și cetoacidoză diabetică.

- Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor endocrinopatiilor și pentru modificări ale funcției tiroidiene (la începutul tratamentului, periodic pe parcursul tratamentului și așa cum este indicat pe baza evaluării clinice).

- Pacienții pot avea stări de oboseală, cefalee, modificări ale stării mentale, dureri abdominale, modificări ale tranzitului intestinal și hipotensiune arterială sau simptome nespecifice care pot fi asemănătoare altor cauze, precum metastaze cerebrale sau o afecțiune de fond.

- Semnele și simptomele endocrinopatiilor trebuie considerate mediate imun, cu excepția cazului în care a fost identificată o altă etiologie.

- Erupții cutanate mediate imun.

- Trebuie manifestată precauție atunci când se ia în considerare utilizarea nivolumab la pacienții care au avut anterior o reacție adversă cutanată severă sau care a pus viața în pericol în cazul tratamentului anterior cu alte medicamente imunostimulatoare antineoplazice.

- Alte reacții adverse mediate imun: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic, encefalita, gastrita, duodenita, miotoxicitate (miozita, miocardita și rabdomioliza).

b. Reacții legate de administrarea perfuziei.

- În cazul unei reacții severe legate de administrarea perfuziei, trebuie întreruptă perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

- Pacienții cu reacții adverse ușoare sau moderate pot fi tratați cu nivolumab sub supraveghere atentă și cu utilizarea de premedicație conform ghidurilor locale de profilaxie a reacțiilor legate de perfuzii.

III. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII:

- S-au observat răspunsuri atipice (ex: o creștere inițială tranzitorie a dimensiunii tumorii sau apariția unor mici leziuni noi în timpul primelor câteva luni urmată de reducerea dimensiunii tumorale). Se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab la pacienții clinic stabili cu aspect de boală progresivă până când progresia bolii este confirmată.

- Rezultatele preliminare ale urmăririi pacienților care au primit transplant alogeneic de celule stem după expunerea anterioară la nivolumab au arătat un număr mai mare decât cel așteptat de cazuri de mortalitate prin boală de grefă contra gazdă acută (aGVHD) și mortalitate legată de transplant (TRM). Până la noi rezultate trebuie făcută, de la caz la caz, o evaluare atentă a beneficiilor transplantului de celule stem comparativ cu riscul potențial crescut de apariție a complicațiilor legate de transplant.

- Nivolumab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive, cu excepția cazului în care beneficiul clinic depășește riscul potențial. Trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 5 luni de la administrarea ultimei doze de nivolumab.

- La femeile care alăptează trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu nivolumab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

- Din cauza reacțiilor adverse potențiale, cum este fatigabilitatea, pacienților trebuie să li se recomande precauție atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje până în momentul în care au certitudinea că tratamentul cu nivolumab nu are un impact negativ asupra lor.

- Pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu. Fiecare mililitru din acest medicament conține sodiu 0,1 mmol (sau 2,5 mg). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu

– Trebuie evitată utilizarea corticosteroizilor sistemici și a altor terapii imunosupresoare la momentul inițial, înaintea inițierii tratamentului cu nivolumab, din cauza posibilei interferențe cu activitatea farmacodinamică. Corticoterapia sistemică și alte terapii imunosupresoare pot fi utilizate după inițierea administrării nivolumab în scopul tratării reacțiilor adverse mediate imun.

IV. PRESCRIPTORI:

– Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.

4. Indicație: Carcinoame scuamoase din sfera ORL avansate

I. Indicații

Nivolumab în monoterapie este indicat pentru tratamentul cancerului scuamos de cap și gât recurent sau metastazat, la adulți la care boala progresează în timpul sau după terapie pe bază de săruri de platină. Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, indiferent de localizarea carcinomului scuamos (cavitate bucala, faringe, laringe, se codifică la prescriere prin codul 94 sau 109 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere

- Pacienți cu vârsta mai mare de 18 ani
- Diagnostic de carcinom scuamos din sfera ORL (cap și gât), recurent/metastazat, confirmat histologic
- Progresia bolii, în timpul sau după tratament anterior cu regimurile standard de chimioterapie pe baza de săruri de platina

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Pacienta însărcinată sau care alăptează

Contraindicații relative (nivolumab poate fi utilizat, de la caz la caz, după o analiză atentă a raportului beneficii / riscuri, conform precizărilor de mai jos)*:

- Determinări secundare cerebrale de boala nou diagnosticate, fără tratament specific anterior (radioterapie sau neurochirurgie), instabile neurologic
- Prezența unei afecțiuni auto-imune care necesită tratament imunosupresiv sistemic; afecțiunile cutanate autoimune (vitiligo, psoriazis) care nu necesită tratament sistemic imunosupresiv nu reprezintă contraindicație pentru nivolumab*
- Pacientul urmează tratament imunosupresiv pentru o altă afecțiune concomitentă (inclusiv corticoterapie în doză zilnică mai mare decât echivalentul a 10 mg de prednison)*
- Boala interstițială pulmonară simptomatică*
- Insuficiența hepatică severă*

- Hepatita virală C sau B în antecedente (boala prezentă, evaluabilă cantitativ – determinare viremie)*

* Nota: pentru pacienții cu determinări secundare cerebrale nou diagnosticate, netratate sau instabile neurologic, boala inflamatorie pulmonară pre-existentă, afecțiuni autoimune pre-existente în curs de tratament imunosupresiv sistemic, tratamente imunosupresive în curs pentru alte afecțiuni, necesar de corticoterapie în doză mai mare de 10 mg de prednison pe zi sau echivalent, hepatita cronică cu virus B sau C tratată, controlată, cu viremie redusă semnificativ sau absentă după tratamentul specific, insuficiență hepatică severă, nu există date din trialurile clinice de înregistrare, nefiind înrolați în aceste studii clinice pivot. La acești pacienți nivolumab poate fi utilizat cu precauție, chiar și în absența datelor pentru aceste grupe de pacienți, după o analiză atentă a raportului risc potențial-beneficiu, efectuată individual, pentru fiecare caz în parte.

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

• Evaluare clinică și imagistică pentru certificarea stadiilor avansat / metastazat – este obligatorie evaluarea imagistică (+/- consult specialitate ORL / chirurgie BMF) înainte de inițierea imunoterapiei, evaluare care trebuie să dovedească / să susțină progresia bolii în timpul sau în urma liniei 1 de tratament cu chimioterapie pe bază de săruri de platina. Se recomandă ca evaluarea imagistică să fie efectuată cu cel mult 6 săptămâni anterior inițierii imunoterapiei. Sunt permise excepții justificate.

- Confirmarea histologică a diagnosticului

• Evaluare biologică. Analizele minimale care trebuie efectuate înaintea inițierii imunoterapiei sunt: hemoleucograma, glicemia, VSH, examen sumar de urină, creatinina, GOT, GPT, bilirubina totală, amilaza și / sau lipaza, funcția tiroidiană (TSH, T3, T4), fibrinogen, calcemie serică, ionograma serică (Na, K), precum și alți parametri în funcție de decizia medicului curant

Doze, mod de administrare, diluție, valabilitate

- Doza recomandată de nivolumab este de 240 mg la fiecare 2 săptămâni pe durata a 30 minute administrat intravenos.

• *Tratamentul cu nivolumab trebuie continuat atât timp cât se observă beneficii clinice sau până când nu mai este tolerat de pacient.*

!!ATENȚIE - *S-au observat răspunsuri atipice (și anume, o creștere tranzitorie inițială a dimensiunii tumorii sau leziuni mici nou apărute în primele câteva luni, urmate de reducerea dimensiunilor tumorilor). La pacienții cu o stare clinică stabilă, care prezintă semne inițiale de progresie a bolii, se recomandă continuarea tratamentului cu nivolumab până la confirmarea progresiei bolii (o nouă creștere documentată la interval de 4-8 săptămâni).*

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți - siguranța și eficacitatea nivolumab la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date astfel încât nu este recomandată utilizarea la copii.

Pacienți vârstnici - nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici (≥65 de ani).

Insuficiență renală - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a putea permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți.

Insuficiență hepatică - pe baza rezultatelor de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la aceste grupe de pacienți. Nivolumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubină totală > 1,5 - 3 × limita superioară a valorilor normale [LSVN] și orice valoare a transaminazelor) sau severă (bilirubină totală > 3 × LSVN și orice valoare a transaminazelor).

Modificarea dozei. Principii de tratament al efectelor secundare

• *Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau oprirea administrării tratamentului în funcție de profilul individual de siguranță și tolerabilitate.*

• *În funcție de severitatea reacției adverse, tratamentul cu nivolumab trebuie întrerupt temporar sau oprit definitiv și administrați corticosteroizi.*

• *Doza necesară de metilprednisolon administrat intravenos este de 0,5-4 mg/kgc, în funcție de tipul efectului secundar și de intensitatea acestuia.*

• *Se va adăuga terapie cu rol imunosupresor, diferită de corticoterapie, în cazul în care se constată o agravare sau nu se observă nicio ameliorare în pofida utilizării corticosteroizilor.*

• *Rezultatele preliminare arată că utilizarea terapiei imunosupresoare sistemice, după inițierea tratamentului cu nivolumab, nu exclude răspunsul la nivolumab.*

• *Va fi necesară adăugarea terapiei specifice fiecărui tip de efect secundar: anti-diareice uzuale (loperamid, Smecta®), hidratare intravenoasă, substituție de săruri (per os sau intravenos – soluție Ringer) – pentru sindrom diareic, antibiotice – pentru pneumonita interstițială, hepato-protectoare – pentru reacția hepatitică, etc*

V. Monitorizarea tratamentului

• *Evaluarea evoluției bolii – examenul CT / RMN trebuie efectuat regulat pe durata tratamentului, pentru monitorizarea răspunsului la tratament, la interval de 8-12 săptămâni. Medicul curant apreciază necesitatea efectuării și a altor investigații imagistice: scintigrafie, PET-CT, etc*

• *Consultul de specialitate ORL / chirurgie BMF este necesar, alături de evaluarea imagistica, pentru aprecierea răspunsului la tratament.*

• *Pacienții trebuie monitorizați continuu (timp de cel puțin 5 luni după administrarea ultimei doze) deoarece o reacție adversă la imunoterapie poate apărea în orice moment în timpul sau după oprirea terapiei.*

• *Evaluări inter-disciplinare pentru evaluarea corectă a efectelor secundare mediate imun (endocrinologie, gastro-enterologie, hepatologie, pneumologie, etc).*

VI. Efecte secundare. Reacții adverse mediate imun

Cele mai frecvente reacții adverse (≥ 10%) au fost oboseala (30%), erupția cutanată (17%), pruritul (12%), diareea (12%) și greața (12%). Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată (grad 1 sau 2).

Pneumonită mediată imun S-au observat cazuri severe de pneumonită sau afecțiune pulmonară interstițială, inclusiv decese. Se impune monitorizare pentru depistarea semnelor clinice și radiologice și a simptomelor sugestive pentru pneumonită: modificări radiologice (de exemplu, opacități focale cu aspect de sticlă de geam mat, infiltrate difuze), dispnee și hipoxie. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Colită mediată imun Au fost observate cazuri severe de diaree sau colită. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea diareei și a altor simptome ale colitei, cum sunt durerea abdominală și prezenta de mucus sau sânge în materiile fecale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Hepatită mediată imun Au fost observate cazuri de hepatită severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru hepatită, cum sunt creșterea concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor și ale bilirubinei totale. Trebuie excluse cauzele infecțioase și cele asociate bolii.

Nefrită sau disfuncție renală mediată imun Au fost observate cazuri de nefrită severă sau de disfuncție renală severă. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor sugestive pentru nefrită și disfuncție renală. Majoritatea pacienților se prezintă cu creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice ale creatininei. Trebuie excluse cauzele asociate bolii.

Endocrinopatii mediate imun Au fost observate endocrinopatii severe: hipotiroidism, hipertiroidism, insuficiență suprarenaliană, hipofizită, diabet zaharat sau cetoacidoză diabetică.

Reacții adverse cutanate mediate imun Au fost observate erupții cutanate severe care pot fi mediate imun. S-au observat cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), unele dintre acestea cu evoluție letală. Dacă apar simptome sau semne caracteristice tratamentul cu nivolumab trebuie oprit și pacientul direcționat către o unitate specializată pentru evaluare și tratament. Dacă pacientul a dezvoltat SSJ sau NET pe parcursul utilizării nivolumab este recomandată oprirea definitivă a tratamentului. Alte reacții adverse mediate imun La mai puțin de 1% dintre pacienții tratați cu doze diferite de nivolumab în studiile clinice care au vizat tipuri tumorale diferite, au fost raportate următoarele reacții adverse: pancreatită, uveită, demielinizare, neuropatie autoimună (inclusiv pareza nervilor facial și abducens), sindrom Guillain-Barré, sindrom miastenic și encefalită. În cazul reacțiilor adverse mediate imun suspectate, trebuie efectuată o evaluare adecvată în vederea confirmării etiologiei sau a excluderii altor cauze. Pe baza severității reacției adverse, trebuie întreruptă temporar administrarea nivolumab și administrată corticoterapie. După ameliorare, se poate relua administrarea nivolumab după întreruperea treptată a corticoterapiei. Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul recidivei oricărei reacții adverse mediate imun severe și al oricărei reacții adverse mediate imun care pune viața în pericol.

Reacții legate de administrarea perfuziei

În studiile clinice au fost raportate reacții severe legate de administrarea perfuziei. În cazul unei reacții severe sau care pune viața în pericol legate de administrarea perfuziei, trebuie oprită perfuzia cu nivolumab și administrat tratamentul medical adecvat.

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului

- Progresia obiectivă a bolii în absența beneficiului clinic.
- Tratamentul cu nivolumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun, cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

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

14. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 249 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 249 cod (L01XC19): DCI BLINATUMOMABUM

INDICATII: leucemie acuta limfoblastica (LAL)

CRITERII INCLUDERE IN TRATAMENT:

- Copii si adolescenti cu vârsta de minim 1 an cu leucemie acuta limfoblastica (LLA) cu precursor de celulă B și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidiva după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidiva după transplantul alogen de celule stem hematopoietice.
- Pacientii adulti cu leucemie acuta limfoblastica cu precursor de celula B, refractara sau recidivanta, cu cromozom Philadelphia negative

CONTRAINDICATII:

- Hipersensibilitate la substanta activa sau la oricare dintre excipienti
- Alaptare (in timpul si cel putin 48 ore dupa incheierea tratamentului)

TRATAMENT

- Tratamentul se initiaza sub indrumarea si supravegherea unui medic cu experienta in tratamentul bolilor hematologice
- La initierea tratamentului se recomanda spitalizarea pentru cel putin primele 9 zile in cazul ciclului 1 si pentru cel putin primele 2 zile din ciclul al 2-lea
- La pacientii cu antecedente/prezenta unei patologii relevante de sistem nervos central (SNC), se recomanda spitalizarea pentru minimum primele 14 zile in cazul ciclului 1; durata spitalizarii din ciclul 2 se stabileste pe baza tolerantei din primul ciclu, fiind de minimum 2 zile; se recomanda prudenta deoarece s-au inregistrat cazuri de aparitie tardiva a evenimentelor neurologice in al 2-lea ciclu

– Pentru toate ciclurile subsecvente la initiere si reinitiere (ex:intreruperea tratamentului timp de 4 ore sau mai mult) se recomanda supravegherea de catre un medic cu experienta/spitalizare

Doze si mod de administrare:

– Pacientii pot primi 2 cicluri de tratament

– Un singur ciclu de tratament consta din 28 de zile (4 saptamani) de perfuzie continua

– Ciclurile de tratament sunt separate printr-un interval fara trataemnt de 14 zile (2 saptamani)

– Pacienții care au obținut o remisiune completă (RC/RCh*) după 2 cicluri de tratament pot primi pe baza unei evaluări individuale a raportului risc/beneficiu, pana la 3 cicluri suplimentare de tratament de consolidare

• RC (remisiune completa): $\leq 5\%$ blasti in maduva osoasa, fara semne de boala si recuperare completa a numaratorilor sanguine (Trombocite $> 100.000/\text{mmc}$ si neutrofile $> 1.000/\text{mmc}$)

• RCh* (remisiune completa cu recuperare hematologica partiala): $\leq 5\%$ blasti in maduva osoasa, fara semne de boala si recuperare partiala a numaratorilor sanguine (Trombocite $> 50.000/\text{mmc}$ si neutrofile $> 500/\text{mmc}$)

– Doza recomandata este in functie de greutatea pacientului:

Greutate corporala pacient	Ciclul 1		Interval liber 2 săptămâni	Ciclul 2 și ciclurile subsecvente (ziua 1 – 28)	Interval liber 2 săptămâni (zilele 29 –42)
	Doza initiala Ziua 1 – 7	Doza subsecventa Ziua 8 - 28			
Mai mare sau egala cu 45kg (doza fixa)	9 mcg/zi – perfuzie continuă	28 mcg/zi - perfuzie continuă		28 mcg/zi – perfuzie continuă	
Mai mica de 45kg (doza bazata pe SC)	5 mcg/zi - perfuzie continuă (a nu se depăși 9 mcg /zi)	15 mcg/zi - perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg /zi)		15 mcg/zi - perfuzie continuă (a nu se depăși 28 mcg/zi)	

Pungile de perfuzie se pregatesc pentru administarrea timp de 24,48,72 sau 96 ore conform instructiunilor din RCP-ul produsului

– Premedicatie si medicatie adjuvanta:

• La adulti : 20 mg dexametazona i.v. cu 1 ora inaintea initierii fiecarui ciclu terapeutic

• La copii si adolescenti: 10 mg/mp dexametazonă (a nu se depăși 20 mg) pe cale orală sau intravenoasă cu 6 până la 12 ore înainte de începerea administrării BLINCYTO (ciclul 1, ziua 1). Se recomandă ca aceasta să fie urmată de 5 mg/mp dexametazonă administrată pe cale orală sau intravenoasă în decurs de 30 de minute înainte de începerea administrării BLINCYTO (ciclul 1, ziua 1).

• Tratament antipiretic (ex.paracetamol) pentru reducerea febrei în primele 48 de ore ale fiecarui ciclu terapeutic

• Profilaxia cu chimioterapie intratecală, inaintea și în timpul tratamentului cu blinatumomab, pentru prevenirea recăderii LAL la nivelul sistemului nervos central

– Tratamentul pre-faza pentru pacienții cu masa tumorală mare (blaști leucemici $\geq 50\%$ în măduva osoasă sau $> 15.000/\text{mmc}$ în sângele periferic):

• Dexametazona (a nu se depăși 24mg/zi)

– Ajustarea dozelor

• Întreruperea temporară sau permanentă a tratamentului în cazul apariției unor toxicități severe (grad 3) sau amenințătoare de viață (grad 4): sindromul de eliberare de citokine, sindromul de liză tumorală, toxicitate neurologică, creșterea valorilor enzimelor hepatice și oricare alte toxicități relevante clinic.

• Dacă durata întreruperii tratamentului după un efect advers nu depășește 7 zile, se continuă același ciclu până la un total de 28 zile de perfuzie, incluzând zilele dinainte și după întreruperea tratamentului

• Dacă întreruperea datorită unui efect advers este mai lungă de 7 zile se începe un ciclu nou

• Dacă toxicitatea durează mai mult de 14 zile pentru a se rezolva se întrerupe definitiv tratamentul cu blinatumomab (excepție cazurile descrise în tabel)

Toxicitate	Grad*	Recomandare pentru pacienti cu greutatea $\geq 45\text{kg}$	Recomandare pentru pacienti cu greutatea $< 45\text{kg}$
Sindromul de eliberare de citokine Sindromul de liză tumorală	Grad 3	Se intrerupe Blinatumomab până la rezolvare si se reincepte cu doza de 9 mcg /zi; se creste doza la 28 mcg/zi după 7 zile daca toxicitatea nu reapare	Se intrerupe Blinatumomab până la rezolvare si se reincepte cu 5 mcg/mp /zi; se creste doza la 15 mcg/mp/zi după 7 zile daca toxicitatea nu reapare
	Grad 4	Se intrerupe permanent tratamentul	Se intrerupe permanent tratamentul
Toxicitate neurologică	Convulsii	Se intrerupe permanent tratamentul daca apare mai mult de un episod de convulsii.	Se intrerupe permanent tratamentul daca apare mai mult de un episod de convulsii.
	Grad 3	Se intrerupe pana la nu mai mult de grad 1 (usor) si pentru cel puțin 3 zile apoi se reincepte cu doza de 9 mcg/zi; se creste doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Pentru reințiere, se administreaza premedicatie cu 24 mg dexametazonă; apoi se reduce treptat dexametazona in 4 zile. Dacă toxicitatea apare la 9 mcg/zi, sau daca rezolvarea toxicitatii dureaza mai mult de 7 zile, se intrerupe permanent tratamentul	Se intrerupe pana la nu mai mult de grad 1 (usor) si pentru cel puțin 3 zile apoi se reincepte cu doza de 5 mcg /mp/zi; se creste doza la 15 mcg/mp /zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare. Dacă toxicitatea apare la 5 mcg/mp /zi, sau daca rezolvarea toxicitatii

			dureaza mai mult de 7 zile, se intrerupe permanent tratamentul
	Grad 4	Se intrerupe permanent tratamentul	Se intrerupe permanent tratamentul
Creșterea valorilor enzimelor hepatice	Grad 3	Dacă sunt relevante clinic, se intrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (usor) apoi se reincepe cu doza de 9 mcg/zi. Se crește doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Dacă sunt relevante clinic, se intrerupe tratamentul cu până la nu mai mult de grad 1 (usor) apoi se reincepe cu doza de 5 mcg/zi. Se crește doza la 15 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se intrerupe permanent tratamentul.	Se intrerupe permanent tratamentul.
Alte reacții adverse relevante clinic (la aprecierea medicului curant)	Grad 3	Se intrerupe tratamentul până la nu mai mult de grad 1 (usor) apoi se reincepe cu doza de 9 mcg/zi. Se crește doza la 28 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.	Se intrerupe până la nu mai mult de grad 1 (usor), apoi se reincepe cu doza de 5 mcg/zi; se crește doza la 15 mcg/zi după 7 zile dacă toxicitatea nu reapare.
	Grad 4	Se intrerupe permanent tratamentul	Se intrerupe permanent tratamentul

* Pe baza criteriilor comune de terminologie NCI pentru evenimente adverse (CTCAE) versiunea 4.0. Gradul 3 este sever, iar gradul 4 pune în pericol viața pacientului.

– Mod de administrare:

Pentru evitarea administrării unui bolus inadecvat, blinatumomab trebuie perfuzat printr-un lumen dedicat.

Manipularea și prepararea medicamentului înainte de administrare se va face conform instrucțiunilor din RCP

Blinatumomab se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă continuă, la o viteză de curgere constantă, utilizând o pompă de perfuzie pe o perioadă de până la 96 ore; tuburile intravenoase utilizate pentru administrare trebuie să conțină un filtru in-line de 0,2 microni, steril, non-pirogenic, cu legare scăzută de proteine

• Doza terapeutică la pacienții cu greutate corporală egală sau mai mare de 45 de kg de 9 mcg/zi sau 28 mcg/zi, respectiv pacienții cu greutate corporală mai mică de 45 de kg de 5 mcg/zi sau 15 mcg/zi trebuie administrată prin infuzarea unei cantități totale de 240ml de soluție de blinatumomab la una din cele 4 viteze constante de administrare asociate duratei de infuzare:

- 10 ml/ora pentru durata de 24 ore
- 5 ml/ora pentru o durată de 48 ore
- 3,3 ml/ora pentru o durată de 72 ore
- 2,5 ml/ora pentru o durată de 96 ore

ATENȚIONARI și PRECAUTII

Siguranța și eficacitatea la copii < 1 an nu au fost stabilite. Nu există date pentru copii < 7 luni.

– Evenimente neurologice

- au fost observate după inițierea administrării și pot fi de grade diferite: encefalopatie, convulsii, tulburări de vedere, tulburări de conștiință, tulburări de vorbire, confuzie și dezorientare, tulburări de coordonare și echilibru, etc.
- timpul median de apariție a fost de 9 zile de la inițierea tratamentului; la vârstnici, 12 zile
- majoritatea evenimentelor s-au rezolvat după întreruperea tratamentului
- rata mai mare de apariție la vârstnici
- se recomandă efectuarea unui examen neurologic înainte de începerea tratamentului și monitorizarea clinică ulterioară pentru detectarea apariției unor semne sau simptome neurologice

– Infecții.

- La pacienții cărora li s-a administrat blinatumomab, s-au observat infecții grave (sepsis, pneumonie, bacteremie, infecții oportuniste și infecții la nivelul locului de cateter) unele letale; incidența mai mare la pacienții cu status de performanță ECOG ≥ 2.
- Monitorizarea atentă și tratament prompt

– Sindromul de eliberare de citokine

- Evenimentele adverse grave ce pot fi semne ale sindromului de eliberare de citokine: febra, astenie, cefalee, hipotensiune arterială, creșterea bilirubinei totale, greață
- Timpul mediu până la debut a fost de 2 zile
- Monitorizare atentă

– Reacțiile de perfuzie

- În general rapide, aparând în 48 ore după inițierea perfuziei
- Uneori apariție întârziată sau în ciclurile ulterioare
- Monitorizare atentă, în special în timpul inițierii primului și celui de-al doilea ciclu de tratament

– Sindromul de liza tumorală

- Poate fi amenințator de viață

• Masuri profilactice adecvate (hidratare agresiva si terapie uricozurica) si monitorizare atenta a functiei renale si a balantei hidrice in primele 48 ore dupa prima perfuzie

– Imunizari

• Nu se recomanda vaccinarea cu vaccinuri cu virus viu timp de cel putin 2 saptamani de la inceperea tratamentului, in timpul tratamentului si pana la recuperarea limfocitelor B la valori normale dupa primul ciclu de tratament

• Datorită potențialului de scădere a numărului de celule B la nou-născuți ca urmare a expunerii la blinatumomab în timpul sarcinii, nou-născuții trebuie monitorizați pentru scăderea numărului de celule B și vaccinările cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate ar trebui să fie amânate până ce numărul de celule B ale copilului a revenit la valori normale

PRESCRIPTORI:

• Inițierea tratamentului la adulți se face de către medicii din specialitatea hematologie. Continuarea tratamentului la adulți se face de către medicul hematolog.

• Inițierea tratamentului la copii și adolescenți <18 ani se face de către medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică

Continuarea tratamentului la copii și adolescenți <18 ani se face de către medici pediatri cu supraspecializare în hemato-oncologie pediatrică/oncologie pediatrică sau competență în oncopediatrie, sau atestat de studii complementare în oncologie și hematologie pediatrică sau medic cu specialitatea oncologie și hematologie pediatrică.

15. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 251 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 251 cod (L01XC24): DCI DARATUMUMABUM

DEFINIȚIA AFECȚIUNII

– Mielomul Multiplu (MM)

CRITERII DE INCLUDERE

• În monoterapie, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant sau refractar, care au fost tratați anterior cu un inhibitor de proteazom și un agent imunomodulator și care au înregistrat progresia bolii sub ultimul tratament.

• În asociere cu lenalidomidă și dexametazonă sau cu bortezomib și dexametazonă, pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu la care s-a administrat cel puțin un tratament anterior.

• În asociere cu bortezomib, melfalan și prednison pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu nou diagnosticat și care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem.

• Indicat în combinații terapeutice conform ghidurilor ESMO și NCCN actualizate

CRITERII DE EXCLUDERE

• hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienți

• sarcina și alăptarea.

• infecția activă VHB necontrolată adecvat

TRATAMENT

Tratamentul trebuie administrat de un profesionist în domeniul sănătății, într-un mediu unde posibilitatea resuscitării este disponibilă.

Înainte de începerea tratamentului cu Daratumumab se vor face testări pentru depistarea infecției cu VHB.

La pacienții cu serologie pozitivă pentru VHB, trebuie monitorizate semnele clinice și de laborator ale reactivării VHB pe durata tratamentului cu Daratumumab și timp de minim șase luni după încheierea tratamentului.

La pacienții care dezvoltă reactivarea VHB, tratamentul cu daratumumab trebuie oprit și trebuie solicitat consultul unui medic gastroenterolog/infecționist specializat în tratamentul infecției cu VHB.

Relevarea tratamentului cu daratumumab la pacienții în cazul cărora reactivarea VHB este controlată adecvat se face numai cu avizul medicului gastroenterolog/infecționist.

Daratumumabul se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă după diluare cu clorură de sodiu 9 mg /ml (0,9%) soluție injectabilă. Soluția perfuzabilă se pregătește respectând tehnica aseptică, conform instrucțiunilor din RCP-ul produsului.

A. Doza recomandată este de 16 mg /kg greutate corporală

B. Schema de administrare:

I. Mielom multiplu recent diagnosticat.

A. Daratumumab în asociere cu bortezomib, melfalan și prednison (regim de tratament cu cicluri de câte 6 săptămâni) pentru pacienți care nu sunt eligibili pentru transplant autolog de celule stem:

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-6	săptămânal (6 doze în total)
Săptămânile 7-54 a)	la interval de trei săptămâni (16 doze în total)
Din săptămâna 55 până la progresia bolii b)	la interval de patru săptămâni

a) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 7

b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 55

II. Mielom multiplu recidivant/refractor.

A. Daratumumab în monoterapie sau în asociere cu lenalidomida (regim de tratament cu ciclu de 4 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-8	săptămânal (8 doze în total)
Săptămânile 9-24 a)	la interval de două săptămâni (8 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii b)	la interval de patru săptămâni

a) Prima doză din schema de administrare la interval de două săptămâni se administrează în săptămâna 9

b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

B. Daratumumab în asociere cu bortezomib (regim de tratament cu ciclu de 3 săptămâni):

Săptămâni	Schemă
Săptămânile 1-9	săptămânal (9 doze în total)
Săptămânile 10-24 a)	la interval de trei săptămâni (5 doze în total)
Din săptămâna 25 până la progresia bolii b)	la interval de patru săptămâni

a) Prima doză din schema de administrare la interval de trei săptămâni se administrează în săptămâna 10

b) Prima doză din schema de administrare la interval de patru săptămâni se administrează în săptămâna 25

III. Rate de perfuzare

După diluare, perfuzia cu daratumumab trebuie administrată intravenos la rata de perfuzare inițială prezentată în tabelul de mai jos. Creșterea progresivă a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie.

	Volum după diluare	Rata de perfuzare inițială (prima oră)	Creșteri ale ratei de perfuzare a)	Rata maximă de perfuzare
PERFUZIA DIN SAPTAMANA 1				
Optiunea 1 (perfuzie în doza unică = 16mg/kg) săptămâna 1, ziua 1	1000 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Optiunea 2 (perfuzie în doza divizată)				
Săptămâna 1, ziua 1 (8mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
Săptămâna 1, ziua 2 (8mg/kg)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZIA DIN SAPTAMANA 2 (16mg/kg) b)	500 ml	50 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră
PERFUZII ULTERIOARE (începând cu săptămâna 3 – 16mg/kg) c)	500 ml	100 ml/oră	50 ml/oră la fiecare oră	200 ml/oră

a) Creșterea incrementală a ratei de perfuzare poate fi luată în considerare numai în absența oricăror reacții legate de perfuzie (RLP).

b) Se va utiliza un volum după diluare de 500 ml numai în lipsa oricăror RLP $\geq$ Grad 1 în primele 3 ore de la prima perfuzie. Altfel, se va utiliza în continuare un volum după diluare de 1000 ml și se vor urma instrucțiunile pentru prima perfuzie.

c) Se va utiliza o rată inițială modificată pentru perfuziile ulterioare (adică începând cu a treia perfuzie) numai în lipsa oricăror RLP $\geq$ Grad 1 la o rată de perfuzare finală $\geq$ 100 ml/h a primelor două perfuzii. Altfel, se vor urma instrucțiunile pentru a doua perfuzie.

IV. Premedicație și medicație adjuvantă:

a. Medicație administrată înaintea perfuziei.

Pentru a reduce riscul reacțiilor legate de perfuzie (RLP) se administrează tuturor pacienților cu 1-3 ore înainte de fiecare perfuzie de daratumumab:

– Corticosteroid (cu acțiune prelungită sau intermediară)

• Monoterapie:

Metilprednisolon 100 mg sau doza echivalentă, administrat intravenos. După a doua perfuzie, doza de corticosteroid poate fi redusă (metilprednisolon 60 mg administrat oral sau intravenos).

• **Tratament asociat:**

- Dexametazonă 20 mg, administrată înainte de fiecare perfuzie cu daratumumab. Dexametazona se administrează intravenos înainte de prima perfuzie cu daratumumab; administrarea orală poate fi avută în vedere înainte de perfuziile ulterioare.
- Antipiretice (paracetamol administrat oral între 650 și 1000 mg).
- Antihistaminice (difenhidramină între 25 și 50 mg sau echivalent, cu administrare orală sau intravenoasă).

b. Medicație administrată după perfuzie.

Medicația administrată după perfuzie are rolul de a reduce riscul reacțiilor întârziate legate de perfuzie și se administrează astfel:

– **Monoterapie:**

În prima și a doua zi după toate perfuziile, trebuie să se administreze pacienților corticosteroizi pe cale orală (20 mg metilprednisolon sau doza echivalentă a unui corticosteroid cu acțiune intermediară sau prelungită, în conformitate cu standardele locale).

– **Tratament asociat:**

Se poate administra pe cale orală o doză mică de metilprednisolon (≤ 20 mg) sau echivalent, în prima zi după perfuzia cu daratumumab.

Totuși, dacă în prima zi după perfuzia cu daratumumab se administrează un corticosteroid specific tratamentului de fond (de exemplu, dexametazona), există posibilitatea ca alte medicații administrate după perfuzie să nu mai fie necesare la pacienții cu antecedente de boală pulmonară obstructivă cronică, trebuie luată în considerare utilizarea unor medicații post-perfuzie, inclusiv bronhodilatatoare cu durată scurtă și lungă de acțiune, precum și corticosteroizi inhalatori.

După primele patru perfuzii, în cazul în care pacientul nu prezintă RLP majore, aceste medicamente inhalatorii post-perfuzie se pot întrerupe, la latitudinea medicului.

c. Profilaxia reactivării virusului herpes zoster

Trebuie luată în considerare profilaxia anti-virală pentru prevenirea reactivării virusului herpes zoster.

V. Modificarea dozelor.

Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab.

Poate fi necesară în schimb temporizarea administrării dozei, pentru a permite restabilirea numărului de celule sanguine în caz de toxicitate hematologică.

VI. Omiterea unei (unor) doze.

Dacă se omite o doză planificată de daratumumab, doza trebuie administrată cât mai curând posibil, iar schema de administrare trebuie modificată în consecință, menținându-se intervalul de tratament.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII .

A. Reacțiile legate de perfuzie (RLP)

- raportate la aproximativ jumătate din toți pacienții tratați cu daratumumab; majoritatea RLP au apărut la prima perfuzie; unele sunt severe: bronhospasm, hipoxie, dispnee, hipertensiune arterială, edem laringian și edem pulmonar.
- pacienții trebuie monitorizați pe întreaga durată a perfuziei și în perioada postperfuzie.
- abordarea terapeutică a reacțiilor legate de perfuzie:
- înainte de perfuzia cu daratumumab se va administra medicație pentru reducerea riscului de RLP.
- în cazul apariției RLP de orice grad, perfuzia cu daratumumab se va întrerupe imediat și se vor trata simptomele.
- managementul RLP poate necesita reducerea suplimentară a ratei de perfuzare sau întreruperea tratamentului cu daratumumab, după cum este prezentat mai jos:
 - Grad 1-2 (ușoare până la moderate): După ce simptomele reacției dispar, perfuzia trebuie reluată la maximum jumătate din rata la care a apărut RLP. În cazul în care pacientul nu prezintă alte simptome de RLP, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate din punct de vedere clinic, până la rata maximă de 200 ml/oră.
 - Gradul 3 (severe): După ce simptomele reacției dispar, se poate avea în vedere reluarea perfuziei la maximum jumătate din rata la care a avut loc reacția. Dacă pacientul nu prezintă simptome suplimentare, creșterea ratei de perfuzare se poate relua treptat la intervalele adecvate. Procedura de mai sus se va repeta în cazul reapariției simptomelor de Grad 3. Administrarea daratumumab se va întrerupe permanent la a treia apariție a unei reacții legate de perfuzie de Grad 3 sau mai mare.
 - Gradul 4 (cu potențial letal): Tratamentul cu daratumumab se va întrerupe definitiv.

B. Neutropenia/Trombocitopenia:

Temporizarea administrării daratumumab poate fi necesară pentru a permite refacerea numărului de celule sanguine. Nu se recomandă niciun fel de reducere a dozelor de daratumumab. Monitorizare pentru identificarea oricărui semn de infecție.

C. Interferența cu testul antiglobulinic indirect (testul Coombs Indirect):

Legarea daratumumabului la CD38, prezent la niveluri scăzute în hematii, poate duce la un rezultat pozitiv al testului Coombs indirect ce poate persista timp de până la 6 luni după ultima perfuzie cu daratumumab.

Daratumumab legat la RBC poate masca detectarea anticorpilor la antigene minore în serul pacientului.

Nu sunt afectate determinarea grupei sanguine și a Rh-ului.

Pacienților trebuie să li se determine grupa sanguină, Rh-ul și fenotipul înaintea începerii tratamentului cu daratumumab.

În cazul unei transfuzii planificate trebuie înștiințat centrul de transfuzii de sânge despre această interferență cu testele indirecte antiglobulinice.

Dacă este necesară o transfuzie în regim de urgență, se pot administra RBC compatibile ABO/RhD, fără test pentru detectarea compatibilității încrucișate.

D. Interferența cu determinarea Răspunsului Complet:

Daratumumab este un anticorp monoclonal IgG1 κ care poate fi detectat atât prin testul de electroforeză a proteinelor serice, cât și prin testul de imunofixare folosit pentru monitorizarea clinică a proteinei-M endogenă. Această interferență poate impacta determinarea unui răspuns complet sau progresiei bolii la pacienții cu mielom cu proteină IgG kappa.

E. Femeile cu potențial fertil /Contracepția

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente pe parcursul și timp de 3 luni după încetarea tratamentului cu daratumumab.

F. Sarcina.

Daratumumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiile tratamentului pentru mamă sunt considerate mai importante decât riscurile potențiale pentru făt.

În cazul în care pacienta rămâne gravidă în timp ce urmează tratament cu acest medicament, aceasta trebuie informată despre riscul potențial pentru făt.

G. Alăptarea.

Nu se cunoaște efectul daratumumab asupra nou-născuților/sugarilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea fie de a întrerupe tratamentul cu daratumumab ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul tratamentului pentru mamă.

REAȚII ADVERSE

- Infecții: pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; gripă
- Tulburări hematologice și limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: neuropatie senzorială periferică; cefalee
- Tulburări cardiace: fibrilație atrială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greață; vărsături
- Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv: spasme musculare
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; pirexie; edem periferic
- Reacții legate de perfuzie

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG).

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin imunohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricărui plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și $\leq 5\%$ PC în MO
VGPR	Proteina M decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeză sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100mg/24 ore
PR	Reducere $\geq$ a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu $\geq 90\%$ sau până la <200 mg în 24 ore. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere $\geq 50\%$ a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflectă statusul proteinei M. Dacă protein M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanturilor usoare libere este nedecelabil, o reducere $\geq 50\%$ a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost $\geq 30\%$.

Pe langa criteriile enumerate mai sus, este necesara o reducere $\geq 50\%$ a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul tesuturilor moi, daca acestea au fost initial prezente.

PC=plasmocite; MO=maduva osoasa; CR=raspuns complet; VGPR=raspuns partial foarte bun; PR=raspuns partial; ASO-PCR=reactia in lant a polimerazei, specifica anumitor alele; FLC=lanțuri usoare libere.

PRESCRIPTORI:

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie sau după caz, specialiști în oncologie medicală cu avizul medicului hematolog.

16. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 252 cod (L01XC27) se abrogă.

17. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 254 cod (L01XX42): DCI PANOBINOSTATUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 254 cod (L01XX42): DCI PANOBINOSTATUM

I. INDICAȚIE:

- Mielomul Multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE

- În asociere cu bortezomib și dexametazonă pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu recidivant și/sau refractar, cărora li s-au administrat cel puțin două scheme anterioare de tratament, incluzând bortezomib și o substanță imunomodulatoare.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina și alăptarea.
- Infecții active netratate

IV. TRATAMENT

Tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice.

- Doze și mod de administrare

– Mod de administrare:

– pe cale orală, o dată pe zi, numai în zilele programate, la aceeași oră a zilei.

– capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă, cu sau fără alimente și nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate.

– dacă se omite o doză, aceasta poate fi luată până la 12 ore de la ora programată pentru administrarea dozei.

– dacă apar vărsături, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să ia doza următoare uzuală prescrisă.

– Doze recomandate:

- Panobinostat

– doza inițială recomandată de panobinostat este de 20 mg, administrată oral, o dată pe zi, în zilele 1, 3, 5, 8, 10 și 12 ale unui ciclu de 21 zile.

– pacienții trebuie tratați inițial timp de opt cicluri.

– la pacienții care obțin beneficii clinice tratamentul se continuă cu alte opt cicluri suplimentare

– durata totală a tratamentului este de până la 16 cicluri (48 săptămâni).

- Bortezomib

– doza recomandată de bortezomib este de 1,3 mg/mp, administrată injectabil

- Dexametazona

– doza recomandată de dexametazonă este de 20 mg, administrată pe cale orală, după masă.

Panobinostat este administrat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, conform Tabelelor 1 și 2.

Trebuie consultate informațiile privind prescrierea bortezomibului și dexametazonei înainte de începerea tratamentului combinat, indiferent dacă este necesară scăderea dozei sau nu.

Tabelul 1 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 1 - 8)

Ciclurile 1 - 8 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1 Zilele	Săptămâna 2 Zilele	Săptămâna 3
Panobinostat	1 3 5 8 10 12	8 10 12	Perioadă de pauză
Bortezomib	1 4 8 11	8 11	Perioadă de pauză
Dexametazonă	1 2 4 5 8 9 11 12	8 9 11 12	Perioadă de pauză

Tabelul 2 Schema de dozare recomandată a panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă (ciclurile 9 - 16)

Ciclurile 9 - 16 (cicluri cu durata de 3 săptămâni)	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3
---	-------------	-------------	-------------

	Zilele			Zilele			
Panobinostat	1	3	5	8	10	12	Perioadă de pauză
Bortezomib	1			8			Perioadă de pauză
Dexametazonă	1	2		8	9		Perioadă de pauză

– Modificarea dozelor.

– Modificarea dozei și/sau schemei de tratament se face în funcție de tolerabilitatea individuală.

– Dacă este necesară scăderea dozei, doza de panobinostat trebuie scăzută treptat, cu câte 5 mg (și anume, de la 20 mg la 15 mg sau de la 15 mg la 10 mg). Doza nu trebuie scăzută sub 10 mg și trebuie menținută aceeași schemă de tratament (ciclu de tratament cu durata de 3 săptămâni).

• Trombocitopenie

– Numărul trombocitelor trebuie monitorizat înaintea administrării fiecărei doze de bortezomib, respectiv în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 (vezi Tabelul 1), și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16 (vezi Tabelul 2).

– Dacă pacienții prezintă trombocitopenie, pot fi necesare întreruperea temporară a administrării panobinostatului și scăderea dozei ulterioare (vezi Tabelul 3).

– La pacienții cu un număr al trombocitelor de $< 50 \times 10^9/l$ (complicată cu hemoragie) sau $< 25 \times 10^9/l$, tratamentul cu panobinostat trebuie întrerupt și reluat la o doză scăzută atunci când numărul trombocitelor revine la $> 50 \times 10^9/l$. Numărul de trombocite se monitorizează de minimum două ori pe săptămână până ajunge la valori $> 50 \times 10^9/l$.

– Pot fi necesare transfuzii cu trombocite, dacă acest lucru este clinic indicat.

– Poate fi avută în vedere oprirea definitivă a tratamentului dacă trombocitopenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor tratamentului și/sau dacă pacientul necesită transfuzii repetate de trombocite.

– Suplimentar, poate fi avută în vedere ajustarea dozei de bortezomib

Tabelul 3 Modificări recomandate ale dozei în cazul trombocitopeniei

Gradul trombocitopeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la trombocitopenie de grad 2 ($\geq 50 \times 10^9/l$)	
				1 doză omisă	Mai mult de 1 doză omisă
Gradul 3 Număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ cu hemoragie	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se reia la doză scăzută
Număr de trombocite gradul 4 $< 25 \times 10^9/l$	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se reia la doză scăzută

• Toxicitate gastro-intestinală

– Toxicitatea gastro-intestinală este foarte frecventă la pacienții tratați cu panobinostat.

– Pacienții care prezintă diaree și greață sau vărsături pot necesita temporar întreruperea administrării dozelor sau scăderea dozelor conform detaliilor din Tabelul 4.

– La primele semne de crampe abdominale, scaune moi sau la instalarea diareei, se recomandă ca pacientului să i se administreze un medicament antidiareic (de exemplu loperamidă).

– În cazul diareei de gradul 3 sau vărsături de gradul 3 sau 4, în ciuda administrării unui medicament antiemetice, administrarea panobinostatului trebuie întreruptă temporar și reluată la o doză scăzută la revenirea la gradul 1.

– Antiemetice profilactice trebuie administrate la latitudinea medicului și în conformitate cu practica medicală locală

Tabelul 4 Modificări recomandate ale dozelor în cazul toxicității gastro-intestinale

Reacție adversă la medicament	Grad în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la $<$ gradul 1	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la $<$ gradul 1
Diaree	Gradul 2 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau se modifică la administrarea o dată pe săptămână
	Gradul 3 în ciuda administrării unui antidiareic	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la doză scăzută sau la aceeași doză, dar cu o frecvență de o dată pe săptămână
	Gradul 4 în ciuda administrării unui medicament antidiareic	Se oprește tratamentul definitiv.		Se oprește tratamentul definitiv.	

• Neutropenie

– Neutropenia poate necesita scăderea temporară sau permanentă a dozei (Tabelul 5).

– În cazul neutropeniei de gradul 3 sau 4 trebuie avută în vedere utilizarea factorilor de creștere (de exemplu G- CSF).

– Dacă neutropenia nu se ameliorează în ciuda modificărilor dozei și/sau în ciuda adăugării terapiei cu factor de stimulare a coloniilor granulocitare și/sau în cazul infecțiilor secundare severe, se poate avea în vedere întreruperea tratamentului.

Tabelul 5 Modificări recomandate ale dozei în cazul apariției neutropeniei

Gradul neutropeniei în ziua tratamentului	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Doza de panobinostat la revenirea la neutropenie de grad 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$)	Modificarea dozei inițiale de bortezomib	Doza de bortezomib la revenirea la neutropenie de grad 2 ($< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$)
Neutropenie gradul 3 ($< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$)	Se omite doza	Se reia la aceeași doză	Se omite doza	Se reia la aceeași doză
Neutropenie gradul 4 ($< 0,5 \times 10^9/l$) sau neutropenie febrilă ($< 1,0 \times 10^9/l$ și febră $\geq 38,5^\circ C$)	Se omite doza	Se reia la doză scăzută	Se omite doza	Se reia la aceeași doză

• **Insuficiența hepatică**

– Insuficiența hepatică ușoară - administrarea panobinostatului trebuie să înceapă cu o doză scăzută de 15 mg în timpul primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere creșterea dozei de la 15 mg la 20 mg în funcție de tolerabilitatea pacientului.

– Insuficiența hepatică moderată - tratamentul cu panobinostat trebuie inițiat la o doză scăzută de 10 mg pe durata primului ciclu de tratament; poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 mg la 15 mg în funcție de gradul de tolerabilitate al fiecărui pacient; frecvența monitorizării acestor pacienți trebuie crescută pe durata tratamentului cu panobinostat, mai ales în timpul perioadei de creșterea dozei.

– Panobinostat nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă din cauza lipsei experienței și a datelor de siguranță la această populație.

Tabelul 6 Modificări recomandate ale dozei inițiale la pacienții cu insuficiență hepatică

Gradul insuficienței hepatice*)	Nivelul bilirubinei	Valori SGOT (AST)	Modificarea dozei inițiale de panobinostat	Modificarea dozei inițiale de bortezomib
Ușoară	$\leq 1,0 \times LNS$	$> LNS$	Se scade doza de panobinostat la 15 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 20 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	Nu există
	$> 1,0 \times LNS$ și $\leq 1,5 \times LNS$	Oricare		
Moderată	$> 1,5 \times LNS$ și $\leq 3,0 \times LNS$	Oricare	Se scade doza de panobinostat până la 10 mg în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.	Se scade doza de bortezomib până la 0,7 mg/mp în primul ciclu de tratament. Se are în vedere creșterea dozei până la 1,0 g/mp sau reducerea ulterioară a dozei până la 0,5 mg/mp în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.

SGOT = transaminază glutamică oxaloacetică; AST = aspartat aminotransferază

LNS = limita normală superioară

*) Pe baza clasificării NCI - CTEP

• **Prelungirea intervalului QTc**

– În cazul apariției unui interval QT lung anterior inițierii tratamentului cu panobinostat ($QTcF > 480$ msec la momentul inițial), inițierea tratamentului trebuie întârziată până când valoarea medie $QTcF$ predozare revine la < 480 msec; suplimentar, orice valori anormale ale potasiului, magneziului sau fosforului plasmatic trebuie corectate înaintea inițierii terapiei cu panobinostat.

– În cazul apariției prelungirii intervalului QT în timpul tratamentului:

• Doza trebuie omisă dacă $QTcF$ este > 480 msec sau peste 60 msec față de valoarea inițială.

• Dacă prelungirea intervalului QT este remediată într-o perioadă de 7 zile, se va relua tratamentul la doza inițială la prima apariție sau la o doză scăzută dacă prelungirea intervalului QT este recurentă.

• Dacă prelungirea intervalului QT nu este remediată într-o perioadă de 7 zile, tratamentul trebuie întrerupt.

• Dacă orice valoare a intervalului $QTcF$ este peste 500 msec, terapia cu panobinostat trebuie oprită definitiv.

• Alte reacții adverse la medicament.

– Pentru pacienții care prezintă reacții adverse severe la medicament, altele decât trombocitopenia, toxicitatea gastro-intestinală, neutropenia sau prelungirea intervalului QTc, recomandarea este următoarea:

• recurența toxicității de gradul 2 CTC sau gradele 3 și 4 CTC - se omite doza până la revenirea la gradul < 1 CTC și se reia tratamentul la o doză scăzută.

• recurența toxicității de gradul 3 sau 4 CTC - o scădere ulterioară a dozei poate fi avută în vedere odată ce reacția adversă s-a remediat și a revenit la gradul < 1 CTC.

• Vârșnici

- La pacienții cu vârsta de peste 75 ani, poate fi avută în vedere o ajustare a dozelor inițiale ale componentelor schemei combinate, în funcție de starea generală a pacientului și de bolile concomitente:
 - Tratamentul cu panobinostat poate fi început la o doză de 15 mg și, dacă este tolerat în primul ciclu, doza poate fi crescută la 20 mg în al doilea ciclu.
 - Tratamentul cu bortezomib poate fi început la o doză de 1,3 mg/mp o dată pe săptămână, în zilele 1 și 8, și
 - Tratamentul cu dexametazonă la doza de 20 mg în zilele 1 și 8.
 - Inhibitori potenți ai CYP3A4
- La pacienții care iau concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A și/sau Pgp (ex: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir, saquinavir, telitromicină, posaconazol și nefazodon), doza de panobinostat trebuie scăzută la 10 mg.
- Dacă este necesară administrarea continuă a unui inhibitor potent al CYP3A4, poate fi avută în vedere o creștere a dozei de la 10 la 15 mg în cadrul ciclurilor ulterioare în funcție de tolerabilitatea pacientului.
- La pacienții cu insuficiență hepatică cărora li se administrează concomitent medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, trebuie evitată administrarea tratamentului cu panobinostat din cauza lipsei experienței și datelor de siguranță la această grupă de pacienți.
- Nu trebuie începută administrarea inhibitorilor CYP3A la pacienții cărora li s-a administrat deja o doză scăzută de panobinostat din cauza reacțiilor adverse.
- Dacă nu se poate evita administrarea, pacienții trebuie monitorizați atent și poate fi avută în vedere scăderea în continuare a dozei sau întreruperea definitivă a tratamentului, după cum este indicat clinic
- Monitorizarea tratamentului
- Hemoleucogramă
 - Hemoleucogramă completă înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat; numărul inițial de trombocite trebuie să fie $\geq 100 \times 10^9/l$, iar numărul absolut inițial de neutrofile (NAN) $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
 - Hemoleucograma trebuie efectuată frecvent în timpul tratamentului, înainte de fiecare injecție cu bortezomib (în zilele 1, 4, 8 și 11 ale ciclurilor 1 - 8 și în zilele 1 și 8 ale ciclurilor 9 - 16), mai ales în cazurile de trombocitopenie.
 - Anterior inițierii oricărui ciclu de tratament cu panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă, numărul de trombocite trebuie să fie cel puțin $\geq 100 \times 10^9/l$.
 - Trebuie avută în vedere efectuarea unor hemoleucograme suplimentare în timpul "perioadei de pauză" - de exemplu în zilele 15 și/sau 18, mai ales la pacienții > 65 ani și la pacienții cu număr inițial de trombocite situat sub $150 \times 10^9/l$.
- EKG
 - Deoarece panobinostat poate crește intervalul QTc, trebuie efectuat un EKG înainte de începerea tratamentului și repetat periodic, înainte de fiecare ciclu de tratament.
 - Valoarea QTcF trebuie să fie < 480 msec înainte de inițierea tratamentului cu panobinostat.
- Electroliți
 - Valorile electroliților, mai ales potasiu, magneziu și fosfor, trebuie măsurate la momentul inițial și monitorizate periodic conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu diaree.
 - Valorile anormale trebuie corectate conform indicațiilor clinice.
- Teste ale funcției hepatice
 - Funcția hepatică trebuie monitorizată anterior tratamentului și, regulat, pe durata tratamentului, conform indicațiilor clinice, mai ales la pacienții cu insuficiență hepatică.
- Teste ale funcției tiroidei
 - Deoarece s-a raportat apariția unui hipotiroidism ușor la pacienții tratați cu panobinostat + bortezomib + dexametazonă, ce a necesitat uneori tratament, trebuie monitorizate funcțiile glandei tiroide și glandei hipofize prin măsurarea valorilor hormonale (ex: T4 liber și TSH), conform indicațiilor clinice.
- Vârșnici
 - Deoarece pacienții cu vârsta peste 65 ani au prezentat o frecvență mai ridicată a anumitor evenimente adverse și întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse, se recomandă monitorizarea mai frecventă a acestora, mai ales în cazurile de trombocitopenie și toxicitate gastrointestinală.
- V. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII**
- Hemoragia
 - Hemoragia a fost raportată la pacienți în timpul tratamentului cu panobinostat, inclusiv cazuri letale de hemoragie gastro-intestinală și pulmonară.
 - Atenție la riscul crescut de apariție a trombocitopeniei și la posibilitatea apariției hemoragiei, mai ales la pacienții cu tulburări de coagulare sau la cei cărora li se administrează terapie anticoagulantă.
- Infecție
 - La pacienții cărora li s-a administrat panobinostat au fost raportate infecții localizate și sistemice:

- infecții bacteriene: pneumonie,
- infecții fungice invazive: aspergiloza sau candidoza,
- infecții virale: hepatită B; herpes simplex, unele severe ce au dus la apariția sepsisului sau la insuficiență organică sau multiorganică cu rezultate letale.
- Tratamentul cu panobinostat nu trebuie inițiat la pacienții cu infecții active.
- Infecțiile existente trebuie tratate anterior inițierii terapiei.
- În timpul tratamentului cu panobinostat, pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor; dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt un tratament adecvat antiinfecțios și trebuie avute în vedere întreruperea sau oprirea definitivă a tratamentului cu panobinostat.
- Dacă se stabilește un diagnostic de infecție fungică sistemică invazivă, administrarea panobinostat trebuie întreruptă și trebuie instituit tratament antifungic adecvat.
- Femei aflate la vârstă fertilă
- Femeile aflate la vârstă fertilă care utilizează panobinostat în combinație cu bortezomib și dexametazonă trebuie să utilizeze metode contraceptive foarte eficiente timp de trei luni de la întreruperea tratamentului.
- Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze în mod suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.
- Sarcina
- Datorită modului de acțiune citostatic/citotoxic al panobinostatului, riscul potențial la făt este ridicat.
- Panobinostat trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depășesc posibilele riscuri pentru făt.
- Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul administrării medicamentului, pacienta trebuie informată cu privire la posibilul risc la adresa fătului.

VI. REACȚII ADVERSE

- Infecții: pneumonie; infecții ale căilor respiratorii superioare; infecții virale; candidoză; sepsis
- Tulburări hematologice și limfatice: neutropenie; trombocitopenie; anemie; limfopenie
- Tulburări ale sistemului nervos: amețeli; cefalee
- Tulburări cardio-vasculare: bradicardie, tahicardie, fibrilație atrială, hipo/hipertensiune arterială
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: tuse; dispnee
- Tulburări gastro-intestinale: diaree; greață; vărsături; dureri abdominale; dispepsie
- Tulburări metabolice și de nutriție: inapetență, hipofosfatemie, hiponatremie, hipokaliemie
- Tulburări psihice: insomnie
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate; astenie; pirexie; edem periferic

VII. PRESCRIPTORI:

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

18. Protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 255 cod (L01XX52): DCI se VENETOCLAX modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 255 cod (L01XX52): DCI VENETOCLAX

INDICAȚIE:

- Leucemia limfocitară cronică (LLC)

CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- Pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) – în monoterapie
 - a.** în prezența deleției 17p sau a mutației TP53 - pacienți adulți care nu sunt eligibili pentru sau au avut eșec la un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.
 - b.** în absența deleției 17p sau a mutației TP53 – pacienți care au avut eșec atât la chimioterapie și imunoterapie cât și la tratamentul cu un inhibitor al căii de semnalizare a receptorilor celulelor B.
- Venclyxto administrat în asociere cu rituximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie limfocitară cronică (LLC) care au primit anterior cel puțin un tratament.

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A la inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei
- Utilizarea concomitentă a venetoclax cu produsele care conțin sunătoare
- Sarcina și alăptarea.
- Insuficiența hepatică severă

TRATAMENT

Tratamentul cu venetoclax trebuie inițiat sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hemato-oncologice.

• Doza recomandată:

Calendarul de titrare a dozei

Doza inițială de venetoclax este de 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Doza trebuie crescută treptat pe durata a 5 săptămâni până la atingerea dozei zilnice recomandate de 400 mg conform indicațiilor din Tabelul 1. Schema de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni este concepută pentru scăderea treptată a încărcăturii tumorale și a riscului de apariție a sindromului de liză tumorală (SLT).

Tabelul 1: Calendarul creșterii dozei

Săptămâna	Doza zilnică de venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5 și ulterior	400 mg

Doza după titrare pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab

Doza recomandată pentru venetoclax administrat în asociere cu rituximab este de 400 mg o dată pe zi.

Rituximab trebuie administrat după ce pacientul a terminat calendarul de titrare a dozei și a primit doza zilnică recomandată pentru venetoclax de 400 mg pentru 7 zile.

Venetoclax trebuie administrat timp de 24 luni din Ciclul 1 Ziua 1 pentru rituximab

Doza după titrare pentru venetoclax în monoterapie

Doza recomandată pentru venetoclax este de 400 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient.

Mod de administrare

- Comprimatele filmate de venetoclax se înghit întregi, cu apă, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi.
- Comprimatele trebuie să fie luate cu alimente pentru a evita riscul apariției ineficacității.
- Comprimatele nu trebuie mestecate, zdrobite sau rupte înainte să fie înghițite.
- În timpul perioadei de ajustare a dozei, venetoclax trebuie administrat dimineața pentru a permite monitorizarea analizelor de laborator.
- În timpul tratamentului cu venetoclax trebuie să se evite consumul de grapefruit, de portocale de Sevilla și de fruct stea (carambola).

• Prevenirea apariției sindromului de liză tumorală:

- Venetoclax poate provoca scăderea rapidă a tumorii asociindu-se cu riscul de SLT în faza inițială de ajustare a dozei cu durata de 5 săptămâni.
- Modificări ale valorilor electroliților sugestive pentru SLT, ce 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.
- Riscul de apariție a SLT este un proces continuu la care contribuie mai mulți factori:
- încărcătura tumorală semnificativă [exemplu: orice ganglion cu diametrul ≥ 5 cm sau număr absolut de limfocite (NAL) $\geq 25 \times 10^9 /l$] crește riscul apariției SLT în momentul inițierii tratamentului cu venetoclax.
- funcția renală diminuată (clearance al creatininei [CICr] < 80 ml/min contribuie la creșterea suplimentară a riscului
- Este posibil ca riscul să scadă o dată cu scăderea încărcăturii tumorale ca urmare a tratamentului cu venetoclax.
- Măsurile:
- Evaluarea încărcăturii tumorale înaintea începerii tratamentului cu venetoclax, inclusiv radiologic (ex: computer tomograf)
- Teste biochimice sanguine: potasiu, acid uric, fosfor, calciu, creatinina; corectarea valorilor anormale biochimice preexistente.
- Hidratare. Pacienții trebuie să consume 1,5 – 2 litri de apă zilnic, începând cu 2 zile înainte, în zilele inițierii tratamentului ca și la fiecare creștere ulterioară a dozei. În funcție de starea clinică și de riscul general de SLT ca și în cazul pacienților ce nu se pot hidrata oral se vor administra lichide intravenos.
- Medicamente care scad acidul uric. La pacienții cu concentrații crescute ale acidului uric sau la cei care au risc de SLT, medicamentele care scad acidul uric trebuie administrate cu 2 până la 3 zile înainte de inițierea tratamentului cu venetoclax și pot fi continuate în perioada de ajustare a dozei.
- Analize de laborator.
- a. Înainte de administrarea dozei:
- efectuarea testelor biochimice sanguine tuturor pacienților înainte de administrarea dozei inițiale, în vederea evaluării funcției renale și a corectării valorilor anormale preexistente.

– testele biochimice sanguine trebuie reluate înainte de fiecare creștere ulterioară a dozei pe durata perioadei de ajustare a dozei.

b. După administrarea dozei:

– pentru pacienții cu risc de apariție a SLT, testele biochimice sanguine trebuie monitorizate la 6 până la 8 ore și la 24 de ore după prima doză de venetoclax administrată.

– dezechilibrele electrolitice trebuie corectate imediat.

– nu se va administra următoarea doză de venetoclax decât după evaluarea testelor biochimice sanguine efectuate la 24 de ore.

– același program de monitorizare se va efectua la inițierea dozei de 50 mg și după aceea la pacienții care continuă să fie cu risc la creșterea ulterioară a dozei.

– Spitalizare. În funcție de evaluarea medicului, unii pacienți, mai ales cei cu risc crescut de apariție a SLT, pot necesita internare în ziua în care se administrează prima doză de venetoclax pentru a se asigura profilaxie și monitorizare mai susținute pe durata primelor 24 de ore. În urma reevaluării riscului trebuie să se ia în considerare spitalizarea și în cazul următoarelor creșteri ale dozei.

• Ajustarea dozelor:

a. Ajustarea dozelor în cazul sindromului de liză tumorală.

– Când un pacient prezintă modificări ale testelor biochimice sanguine sugestive pentru SLT, doza de venetoclax din ziua următoare trebuie oprită.

– Dacă acestea se normalizează în interval de 24 până la 48 de ore de la ultima doză, tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.

– În cazul evenimentelor de SLT manifestat clinic sau al modificărilor testelor biochimice sanguine care necesită un interval de peste 48 de ore pentru normalizare, tratamentul trebuie să se reia cu o doză mai mică (vezi tabel).

– În cazul reluării tratamentului cu venetoclax după întrerupere din cauza SLT, trebuie să se respecte instrucțiunile pentru prevenirea sindromului de liză tumorală

b. Ajustarea dozelor în cazul altor tipuri de toxicitate.

– Tratamentul cu venetoclax trebuie oprit în cazul apariției:

– oricărui tip de toxicitate de grad 3 sau 4 de alt tip decât cel hematologic,

– neutropeniei de grad 3 sau 4 însoțită de infecție sau febră, sau

– a toxicității hematologice de grad 4, cu excepția limfopeniei.

– După remiterea evenimentului de toxicitate la gradul 1 sau până la nivelul inițial (recuperare), tratamentul cu venetoclax poate fi reluat cu aceeași doză.

– În cazul în care evenimentul de toxicitate apare din nou și în cazul oricărui episod ulterior, după remiterea evenimentului, atunci când se reia tratamentul cu venetoclax trebuie să se respecte recomandările privind reducerea dozei din tabel. Medicul poate să decidă o scădere mai mare a dozei.

– Pentru pacienții care necesită o scădere a dozei la mai puțin de 100 mg pentru o perioadă mai mare de 2 săptămâni, trebuie să se ia în considerare întreruperea tratamentului cu venetoclax.

– La pacienții al căror tratament a fost întrerupt mai mult de 1 săptămână în primele 5 săptămâni de ajustare a dozei sau mai mult de 2 săptămâni la o doză zilnică de 400 mg, trebuie reevaluat riscul de apariție a SLT pentru a se stabili dacă este necesară reluarea tratamentului cu o doză mai mică.

Tabel: Ajustarea dozei în cazul SLT și al altor tipuri de toxicitate

Doza la momentul întreruperii (mg)	Doza la reluarea tratamentului (mg) a)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10

a) Doza modificată trebuie continuată timp de 1 săptămână înainte de creșterea acesteia.

c. Ajustarea dozelor în cazul utilizării concomitente a inhibitorilor CYP3A

– Utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A crește expunerea la venetoclax și poate crește riscul de apariție a SLT și a altor fenomene toxice

– Perioada de inițiere și de ajustare a dozei

– Este contraindicată utilizarea concomitentă a venetoclax cu inhibitori puternici ai CYP3A

– Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A; trebuie luată în considerare utilizarea de alternative terapeutice.

– În cazul în care trebuie utilizat un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de venetoclax și dozele din perioada de ajustare a dozei trebuie reduse cu cel puțin 50%.

- Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate.
- După terminarea perioadei de ajustare a dozei.
- Pentru pacienții care primesc o doză zilnică constantă de venetoclax, aceasta trebuie redusă cu 50% atunci când se utilizează concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A și cu 75% dacă se utilizează concomitent cu inhibitori puternici ai CYP3A.
- Pacienții trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate și poate fi necesar ca doza să fie în continuare ajustată.
- Doza de venetoclax utilizată înainte de începerea utilizării inhibitorului CYP3A trebuie reluată la 2 până la 3 zile după întreruperea utilizării inhibitorului.

• Omiterea unei doze.

- 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 doza, nu trebuie să ia o altă doză în ziua respectivă. Următoarea doză prescrisă trebuie luată conform programului în ziua următoare.

• Durata tratamentului:

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau până când nu mai este tolerat de către pacient în monoterapie sau 24 luni în combinație cu rituximab.

REAȚII ADVERSE:

- Hematologice: neutropenie, anemie
- Infecții: infecții ale căilor respiratorii superioare, pneumonie, infecții ale căilor urinare
- Tulburări metabolice: sindromul de liză tumorală, hiperfosfatemie, hiperpotasemie, hiperuricemie, hipocalcemie, creșterea creatininei
- Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături, diaree, constipație
- Tulburări generale: fatigabilitate

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII

- Insuficiența renală
- Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (ClCr ≥ 30 ml/min și < 90 ml/min).
- La pacienții cu insuficiență renală (ClCr < 80 ml/min) pot fi necesare profilaxie și monitorizare mai intense în vederea reducerii riscului de apariție a SLT în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Venetoclax poate fi administrat pacienților cu insuficiență renală severă numai dacă beneficiul depășește riscul și acești pacienți trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor de toxicitate din cauza riscului crescut de apariție a SLT.
- Insuficiența hepatică
- Nu se recomandă nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, dar deoarece s-a observat o tendință de creștere a incidenței reacțiilor adverse la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, acești pacienți trebuie monitorizați mai atent pentru depistarea semnelor de toxicitate în perioada de inițiere a tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei.
- Nu se recomandă utilizarea venetoclax la pacienții cu insuficiență hepatică severă.
- Neutropenie .
- La pacienții tratați cu venetoclax s-au raportat cazuri de neutropenie de grad 3 sau 4.
- Hemoleucograma completă trebuie monitorizată pe toată durata tratamentului.
- Se recomandă întreruperea administrării sau reducerea dozelor la pacienții cu neutropenie severă.
- În cazul oricăror semne de infecție, se va avea în vedere utilizarea măsurilor suportive, inclusiv terapiile antimicrobiene.
- Imunizare.
- Vaccinurile vii nu trebuie administrate în timpul și după tratamentul cu venetoclax până când nu sunt refăcute celulele B.
- Femeile aflate la vârstă fertilă / Contracepția la femei.
- Femeile trebuie să evite să rămână gravide pe durata tratamentului cu venetoclax și timp de cel puțin 30 de zile după oprirea tratamentului; de aceea, femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu venetoclax și timp de 30 de zile după întreruperea tratamentului.

- În prezent nu se cunoaște dacă venetoclax reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și de aceea femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să adauge o metodă contraceptivă de tip barieră.
- Sarcina și alăptarea.
- Venetoclax nu este recomandat în timpul sarcinii
- Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.
- Fertilitate.
- Înainte de începerea tratamentului, la unii pacienți de sex masculin poate fi luată în considerare consilierea privind depozitarea spermei.

PRESCRIPTORI:

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

19. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 269, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 270 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM cu următorul cuprins:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 270 cod (L01XC02): DCI RITUXIMABUM

I. INTRODUCERE

I.1. Definiție/Nomenclatură

Vasculitele ANCA pozitive sunt un grup heterogen de boli cu manifestări clinice multisistemice, caracterizate prin inflamația necrotică pauci-imună a peretelui vaselor mici definite ca artere mici intraparenchimatoase, arteriole, capilare și venule și asociate cu prezența de anticorpi circulanți anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) în aproximativ 80-96% dintre pacienți.

În conformitate cu 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitidis vasculitele ANCA pozitive includ următoarele entități clinico- patologice:

- granulomatoza cu poliangiită (GPA), fostă Wegener, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică a tractului respirator și inferior, glomerulonefrită necrotică fiind frecventă;
- poliangiita microscopică (PAM), caracterizată prin glomerulonefrită necrotică și frecventă capilarită pulmonară în asocieră cu vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune în absența inflamației granulomatoase;
- granulomatoza eozinofilică cu poliangiită (GEPA), fostă Churg-Strauss, care asociază vasculită necrotică a vaselor mici și uneori medii, cu puține sau fără depozite imune, inflamație granulomatoasă necrotică și bogată în eozinofile, alături de astm, polipi nazali și eozinofilie, ANCA întâlnindu-se mai frecvent când este prezentă glomerulonefrită;
- vasculita ANCA pozitivă limitată la un singur organ (de exemplu vasculita ANCA pozitivă limitată renal).

Țintele antigenice principale pentru ANCA sunt proteinaza 3 (PR3) cu aspect citoplasmatic (c-ANCA) și mieloperoxidaza (MPO) cu aspect perinuclear (p-ANCA) la imunofluorescență indirectă (IFI), aceste antigene fiind prezente în granulele neutrofilelor și în lizozomii macrofagelor, activarea lor prin autoanticorpi specifici inducând activarea celulară și distrucția peretelui vascular. Alte proteine intracelulare neutrofile care pot fi ținte pentru ANCA sunt reprezentate de elastaza, cathepsina G, lactoferina și lizozimul.

Date recente consideră că definirea vasculitelor ANCA pozitive pe baza celor 2 antigene țintă în vasculite PR3-ANCA pozitive și vasculite MPO-ANCA pozitive, ceea ce definește mai bine grupe omogene de pacienți decât elementele clinico-patologice prezentate și lasă loc pentru vasculitele ANCA negative (X-ANCA), în care noi ANCA nu sunt încă identificați.

Există frecvențe diferite a PR3-ANCA și MPO-ANCA în diferitele tipuri de vasculite ANCA pozitive. Astfel, 65% dintre pacienții cu GPA au PR3-ANCA și 20% au MPO- ANCA. Date recente arată că factori genetici, factori de mediu, cum sunt infecțiile bacteriene, virale, parazitare, medicamente (ex. propiltiouracil) și siliciu au fost implicați în pozitivitatea ANCA.

I.2. Epidemiologie

Vasculitele ANCA pozitive sunt boli rare, dar foarte severe, ele fiind asociate cu morbiditate și mortalitate crescute secundare evoluției ciclice cu remisiuni și recăderi și reacțiilor adverse secundare medicației utilizate. Fără tratament, vasculitele ANCA pozitive sunt fatale în 90% dintre cazuri.

În cadrul grupului vasculitelor ANCA pozitive, GPA și PAM sunt cele mai frecvente (90%), GEPA fiind cea mai rară (10%) și, din acest motiv, deși preocupările terapeutice sunt mai consistente în formele frecvente, abordările terapeutice sunt identice. Ratele de incidență anuală pentru GPA, PAM și GEPA sunt respectiv 2,1-14,4, 2,4-10,1 și 0,5- 3,7/milion, prevalența vasculitelor ANCA pozitive fiind de 46-184/milion . Ratele de supraviețuire la 5 ani pentru GPA, PAM și GEPA sunt estimate a fi respectiv 74-91%, 45- 76% și 60-97%

II. DIAGNOSTIC/EVALUARE

II.1. Diagnostic

Având în vedere că actualmente nu există criterii de clasificare sau de diagnostic validate pentru vasculitele ANCA pozitive și că ANCA nu au specificitate de 100% pentru vasculitele ANCA pozitive, diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive rămâne încă o provocare.

Diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive se bazează pe identificarea ANCA fie prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA), sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în asociere cu variate simptome/semne clinice și investigații paraclinice inclusiv de tip imaging evocatoare pentru diagnosticul pozitiv al acestui grup de boli. Biopsia tisulară (renală, pulmonară, tisulară, sinusală) cu identificarea vasculitei vaselor mici sau medii cu sau fără evidențiere de granuloame peri sau extravasculare reprezintă „standardul de aur” în diagnosticul pozitiv al vasculitelor ANCA pozitive.

II.2. Evaluare

Evaluarea vasculitelor ANCA pozitive implică evaluarea activității bolii, evaluarea afectării structurale a diverselor organe și sisteme afectate și evaluarea stării de sănătate.

Evaluarea activității bolii în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), versiunea 3, care cuprinde 9 domenii cu 56 elemente (v. Anexa 1). Scorul BVAS variază de la 0 la 56, scorurile cele mai mari indicând boală activă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puțin activă

Evaluarea afectării structurale în vasculitele ANCA pozitive se bazează pe Vascular Damage Index (VDI) care cuprinde 11 domenii cu 64 de elemente (v. Anexa 2). Scorul VDI variază de la 0 la 64, scorurile cele mai mari indicând boală distructivă sever, pe când scorurile mai mici indică boală mai puțin distructivă, fără a putea discerne între manifestările structurale produse de vasculită sau de toxicitatea medicamentoasă

Evaluarea stării de sănătate se bazează pe EQ-5D-3L (v. Anexa 3)

III. TRATAMENT

III.1. Principii terapeutice

Având în vedere caracterul intens distructiv al leziunilor tisulare care caracterizează acest grup de boli este important de subliniat faptul că toate formele de boală necesită tratament, selecția terapiei fiind făcută în funcție de forma de boală, terapiile anterioare, complicațiile induse de boală sau de tratament și caracteristicile individuale ale pacientului.

Terapia actuală a vasculitelor ANCA pozitive a scăzut major rata morbidității și mortalității în acest grup de boli, transformându-le din boli potențial fatale fără tratament în boli cronice, cu remisiuni și recăderi sub tratament.

Având în vedere prevalența crescută a GPA și a PAM versus GEPA, în ciuda suprapunerii elementelor clinice, caracteristicilor histologice și a posibilităților evolutive, eforturile terapeutice sunt actualmente concentrate asupra primelor 2 forme de vasculite integrate în grupul vasculitelor ANCA pozitive.

Tratamentul vasculitelor ANCA pozitive cuprinde următoarele tipuri de abordare terapeutică:

- terapia de inducție a remisiunii cu durată de 3- 6 luni, efectuată cu scopul de inhibiție rapidă a inflamației organelor și sistemelor afectate, se realizează cu imunosupresoare (ciclofosamidă/CF) sau biologice (rituximab/RTX) în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu scăderea progresivă a dozelor (“tapering”) până la discontinuarea lor. “Ținta terapiei de inducție” la 3-6- luni este reprezentată de inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în absența terapiei cu glucocorticoizi.; remisiunea completă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS=0 în absența tratamentului cu glucocorticoizi , iar remisiunea incompletă semnifică la 6 luni boala inactivă cu BVAS=0 în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi).

Selecția terapiei imunosupresoare sau biologice de inducție a remisiunii se bazează pe forma clinică de boală; astfel, pacienții cu boală amenințătoare de organ se tratează cu CF sau RTX, la care se asociază plasmafereză în situația pacienților cu manifestări amenințătoare de viață (insuficiență renală rapid progresivă, hemoragie pulmonară), pe când pacienții fără boală amenințătoare de organ se tratează cu metotrexat (MTX) sau micofenolat mofetil (MFM) în asociere cu glucocorticoizii în schema prezentată anterior.

- terapia de menținere a remisiunii cu durată de aproximativ 2-3 ani efectuată cu scopul de a menține inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate în vederea diminuării „damage-ului” tisular indus de boală sau de tratament, se realizează cu imunosupresoare sau biologice selecționate după tipul de medicament cu care s-a realizat inducția remisiunii: astfel, pacienții la care remisiunea s-a obținut cu CF și glucocorticoizi pot fi trecuți pe azatioprină (AZA) sau metotrexat (MTX).

“Ținta terapiei de menținere a remisiunii” la 2-3ani este reprezentată de inhibiția inflamației organelor și sistemelor afectate răspunzătoare de “damage” tisular în absența terapiei cu glucocorticoizi și imunosupresoare sau biologice

- terapia recăderilor care apar frecvent (50%) în cursul terapiei de menținere a remisiunii și care se asociază cu creșterea BVAS cu 1 punct sau mai mult se realizează cu reluarea schemei de terapie de inducție a remisiunii cu imunosupresoare sau biologice în asociere cu glucocorticoizi inițial în doze mari, ulterior cu

scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la discontinuarea lor. Este cunoscut faptul că RTX este mai eficace comparativ cu CF în tratamentul recăderilor

– terapia formelor rezistente la CF: deși CF reprezintă standardul terapiei în vasculitele ANCA pozitive, aproximativ 15% dintre pacienți nu răspund la CF; se definește prin absența scăderii BVAS cu 1 punct sau apariția unei noi manifestări a bolii. Tratamentul cu RTX este o abordare terapeutică mai eficientă și mai sigură în această situație.

III.2. Locul rituximabului (original și biosimilar) în tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

Rituximab (RTX) este un anticorp monoclonal chimeric anti-CD20 de pe suprafața limfocitelor B, inducând depleția celulelor B implicate în producția de autoanticorpi cum sunt ANCA.

Actualmente, în conformitate cu studiile internaționale controlate, RTX este indicat în terapia de inducție a remisiunii la pacienții cu granulomatoză cu poliangiită (GPA) și poliangiita microscopică (PAM) sever active.

III.2.1. Criteriile de includere a pacienților cu GPA și PAM în tratamentul cu RTX

Pentru includerea unui pacient cu GPA sau PAM în terapia biologică cu RTX este necesară îndeplinirea cumulativă a următoarelor criterii:

1. vârsta peste 18 ani;

2. confirmarea diagnosticului de vasculită ANCA pozitivă:

– pozitivitate pentru ANCA prin IFI pe substrat neutrofilic, de tip citoplasmatic (c-ANCA) sau de tip perinuclear (p-ANCA) sau prin metoda ELISA de tip PR3-ANCA sau de tip MPO-ANCA în orice titru anormal (peste valoarea de referință a laboratorului), cu documentație doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

– combinație de simptome/semne și teste paraclinice caracteristice pentru diagnosticul pozitiv de GPA și PAM cu documentație doveditoare, evaluare efectuată cu maximum 30 de zile înainte de indicarea terapiei cu RTX;

Pentru pacienții cu GPA se utilizează criteriile ACR de clasificare a bolii din 1990 (v. Anexa 4)

– biopsie tisulară (pulmonară, renală, cutanată, sinuzală etc.) cu prezența de vasculită a vaselor mici și/sau granuloame perivascularare sau extravascularare (cu documentație doveditoare) numai în situația când este posibilă efectuarea ei;

3. confirmarea gradului de activitate al bolii:

forme sever active de GPA și PAM de tip boală amenințătoare de organ sau boală amenințătoare de viață (afectare renală severă și progresivă; afectare pulmonară severă și progresivă inclusiv hemoragie alveolară; afectare gastrointestinală, cardiacă, nervoasă și oculară severă și progresivă; orice manifestare considerată destul de severă ca să necesite tratament de inducție a remisiunii) cu BVAS $\geq$ 3. asociate cu una dintre următoarele condiții:

4. contraindicații/intoleranță la tratamentul cu CF; de exemplu, conform rezumatului caracteristicilor produsului:

– hipersensibilizare la CF;

– deteriorare severă a funcției măduvei osoase în special la pacienții care au făcut pre-tratament cu medicamente citotoxice mielosupresoare sau radioterapie;

– cistită și obstrucție a tractului urinar;

sau

5. forme de boală rezistente la CF care nu au atins remisiunea în 3-6 luni de tratament cu CF (cu documentație doveditoare)

sau

6. tratamentul ulterior cu CF ar depăși doza cumulativă maximă (25g) stabilită de producător

sau

7. antecedente de carcinom uro-epitelial

sau

8. la pacienți cu potențial reproductiv, în vederea preservării rezervei ovariene sau testiculare pentru procreere.

III.2.2. Screening-ul necesar anterior inițierii terapiei biologice în vasculitele ANCA pozitive

III.2.2.1. Tuberculoză

Înainte de inițierii terapiei biologice cu RTX în vasculitele ANCA pozitive se va evalua riscul pacientului de a dezvolta o reactivare a unei tuberculoze latente, în condițiile în care este cunoscută imunodepresia acestor pacienți indusă de boală sau tratamente. Evaluarea riscului de tuberculoză va cuprinde: anamneză, examen clinic, radiografie pulmonară și teste de tip IGRA (interferon-gamma release assays): QuantiFERON TB Gold sau testul cutanat la tuberculină (TCT). Pentru pacienții testați pozitiv la QuantiFERON sau la TCT (TCT $\geq$ 5 mm) se indică consult pneumologic în vederea chimioprofilaxiei (efectuată sub supravegherea medicului pneumolog; terapia biologică se poate iniția după minimum o lună

de tratament profilactic, numai cu avizul expres al medicului pneumolog). Numai la pacienții care au avut teste inițiale negative, se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru reactivarea tuberculozei (inclusiv testul QuantiFERON sau TCT), în caz de necesitate dar nu mai rar de un an (la reevaluare se va folosi același test care a fost folosit inițial).

III.2.2.2. Hepatitele virale

Ținând cont de riscul crescut al reactivării infecțiilor cu virusuri hepatice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înaintea inițierii terapiei biologice la pacienții cu vasculite ANCA pozitive să se efectueze screeningul infecțiilor cronice cu virusurile hepatice B și C. Markerii serologici virali care trebuie obligatoriu solicitați alături de transaminase hepatice înainte de inițierea unei terapii biologice sunt pentru virusul hepatitic B (VHB): antigen HBs, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti-HBc (IgG); pentru virusul hepatitic C (VHC): anticorpi anti-VHC.

Decizia de inițiere a terapiei biologice la cei cu markeri virali pozitivi impune avizul explicit al medicului specialist în boli infecțioase sau gastroenterologie, care va efectua o evaluare completă (hepatică și virusologică) a pacientului și va recomanda măsurile profilactice care se impun, stabilind momentul când terapia biologică poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului pentru infecțiile cronice cu virusuri hepatice B și C, în caz de necesitate, dar nu mai rar de un an.

III.2.3. Schema de administrare a rituximabului (original și biosimilar) în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM sever active:

– 375 mg/mp săptămânal intravenos timp de 4 săptămâni; premedicația cu antipiretice (exemplu: paracetamol), antihistaminice (exemplu: difenhidramină) și 100 mg metilprednisolon (cu 30 minute înaintea administrării de RTX) este obligatorie.

precedat de

– pulsterapie cu metil prednisolon (1000 mg/zi), 1-3 zile consecutiv urmat de prednisone doza mare (pana la 1 mg/kg corp/zi) cu scăderea progresivă a dozelor ("tapering") până la 5 mg/zi la 5 luni și renunțarea la glucocorticoizi după 6 luni de tratament în vederea realizării "țintei" terapiei de inducție a remisiunii

Pentru profilaxia pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* se recomandă tratament profilactic cu Biseptol (trimetoprin 80 mg/sulfametoxazol 400 mg) 1 tabletă zilnic pentru 5-7 zile sau 2 tablete pe zi de trei ori timp de o săptămână

III.2.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu rituximab în terapia de inducție a remisiunii în GPA și PAM active sever

• Evaluarea răspunsului la tratamentul cu RTX în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face astfel:

– I evaluare la 8 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX

– a II-a evaluare la 16 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX

– a III-a evaluare la 24 săptămâni de la începerea terapiei cu RTX

• Evaluarea răspunsului la tratament cu RTX în terapia de inducție a GPA și PAM active sever se face cu:

– examen clinic

– investigații biochimice (hemoleucograma, VSH, proteina C reactiva, uree creatinina, acid uric, examen sumar urină, proteinurie, clearance la creatinină)

– evaluarea activității bolii: BVAS=0 fie în absența tratamentului cu glucocorticoizi (remisiune completă) fie în prezența tratamentului cu glucocorticoizi în doză mică (prednison ≤ 10 mg/zi) (remisiune incompletă)

– evaluarea "damage-ului" indus de boală sau tratament: VDI

– evaluarea stării de sănătate: EQ-5D-3L

– determinarea ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA) la 24 săptămâni

III.2.5. Contraindicații și criterii de excludere a rituximabului din tratamentul vasculitelor ANCA pozitive

1. pacienți cu infecții severe (actuale, netratate) precum (dar nu limitativ): stări septice, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant

2. pacienții cu hepatite virale B sau C, infecția cu HIV sau orice alte infecții considerate semnificative în opinia medicului curant.

3. pacienții cu infecții cronice active cu VHB și utilizat cu prudență la cei cu infecție cronică VHC, cu monitorizare atentă. În ambele situații de infecție virală B sau C decizia de inițiere și continuare a terapiei impune avizul medicului infecționist sau gastroenterolog;

4. pacienți cu hipogammaglobulinemie (IgG seric < 400 mg/dL) sau deficiență de IgA (IgA seric < 10 mg/dL).

5. pacienți cu transplant de organ sau transplant de măduvă sau celule stem hematopoietice.

6. hipersensibilitate sau alergie la RTX sau la orice component din preparat.

7. sarcina și alăptarea.

8. pacienți cu stări de imunodeficiență severă.

9. administrarea vaccinurilor cu germeni vii concomitent cu RTX în ultimele 30 de zile.
10. afecțiuni maligne prezente sau afecțiuni maligne în ultimii 5 ani, fără avizul medicului oncolog.
11. orice contraindicații menționate de rezumatul caracteristicilor produsului.
12. atenționări: pacienții care se prezintă cu semne neurologice noi sau cu deteriorarea semnelor și simptomelor preexistente în cursul tratamentului cu RTX trebuie evaluați pentru leucoencefalopatie progresivă multifocală (LMF).
13. lipsa/retragerea consimțământului pacientului față de tratament.
14. pierderea calității de asigurat.

IV. Prescriptori

Medicul de specialitate (reumatologie, nefrologie, medicină internă) care are dreptul de a prescrie tratament specific în conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, cu modificările și completările ulterioare, va completa o foaie de observație clinică generală/fișă medicală care va conține evaluările clinice și de laborator, imagistice și histologice necesare, datele fiind introduse în aplicația informatică a Registrului Român de Boli Reumatice (RRBR).

Se recomandă înregistrarea următoarelor date, atât la inițierea terapiei, cât și pe parcursul evoluției bolii sub tratament:

- date generale legate de pacient
- date socio-demografice (vârstă, sex, status reproductiv, fumător/nefumător etc.)
- date legate de vasculită
 - tipul de vasculită ANCA pozitivă (GPA, PAM, GEPA)
 - tipul de ANCA (PR3-ANCA, MPO-ANCA)
- date legate de boală
 - boală nou diagnosticată
 - boala cu recădere
 - boala cu afectare renală severă (cilindri, glomerulonefrită confirmată histologic, creșterea scretatininei cu >30%)
 - boală cu afectare pulmonară severă sau hemoragie alveolară difuză
- antecedente patologice/comorbidități
- medicație
- status pulmonar (rezultatul testului QuantiFERON/TB Gold sau testului cutanat la tuberculină, avizul medicului pneumolog în cazul unui rezultat pozitiv) sau hepatic (rezultatele testelor pentru hepatitele virale B și C, avizul medicului gastroenterolog sau infecționist în cazul unui rezultat pozitiv) - evaluarea activității bolii conform cu BVAS
- evaluarea afectării structurale a bolii conform cu VDI;
- evaluarea stării de sănătate actuale a pacientului conform cu EQ-5D-3L
- bilanț biologic
- justificarea recomandării tratamentului cu RTX (verificarea îndeplinirii criteriilor de protocol);
- preparatul biologic recomandat: denumirea comună internațională și denumirea comercială, precizând doza și schema terapeutică;

Pentru inițierea terapiei biologice cu RTX se recomandă obținerea unei a doua opinii de la un medic primar în specialitatea reumatologie, sau nefrologie, sau medicină internă dintr-un centru universitar (București, Iași, Cluj, Târgu Mureș, Constanța, Craiova, Timișoara) privind diagnosticul, gradul de activitate a bolii și necesitatea instituirii tratamentului biologic cu RTX. Medicul care oferă a doua opinie va utiliza aceleași criterii de protocol ca și medicul prescriptor care inițiază și supraveghează tratamentul cu RTX.

Medicul curant are obligația să discute cu pacientul starea evolutivă a bolii, prognosticul și riscurile de complicații, justificând indicația de tratament biologic. Vor fi detaliate atât beneficiile previzibile, cât și limitele și riscurile potențiale ale acestei terapii, vor fi discutate diversele variante de tratament disponibil (preparate și scheme terapeutice), precum și monitorizarea necesară, astfel încât pacientul să fie complet informat asupra tuturor aspectelor legate de tratamentul biologic recomandat. Medicul curant va solicita pacientului să semneze o declarație de consimțământ informat privind tratamentul recomandat, care va include în clar denumirea comună internațională și numele comercial al preparatului recomandat și va fi semnată și datată personal de către pacient. Consimțământul este obligatoriu la inițierea tratamentului biologic precum și pe parcursul acestuia, dacă pacientul trece în grija altui medic curant. Medicul curant are obligația de a păstra originalul consimțământului informat.

Birmingham Vasculitis Activity Score - versiunea 3 (BVAS3)

1. manifestări generale - mialgia - artralgia/artrita - febră > 38°C - scădere ponderală > 2 kg	6. manifestări cardiovasculare - absența pulsului - boala cardiacă valvulară - pericardită - durerea cardiacă ischemică - cardiomiopatia - insuficiența cardiacă congestivă
2. manifestări cutanate - infarct - purpura - ulcer - gangrena - alte vasculite cutanate	7. manifestări digestive - peritonita - diaree sanguină - durerea abdominală ischemică
3. manifestări mucoase/oculare - ulcere bucale - ulcere genitale - inflamație glandulară - proptosis (semnificativ) - sclerita/episclerita - conjunctivită/blefarită/keratită - vedere încețoșată - scăderea bruscă a vederii - uveita - modificări retiniene (vasculită, tromboză, exudate, hemoragii)	8. manifestări renale - hipertensiune arterială - proteinuria >1+ - hematuria >10 hematii/câmp microscopic - creatinina: 1,41-2,82 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: 2,83-5,64 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creatinina: >5,66 mg/dL (poate fi folosită numai la prima evaluare) - creșterea creatininei serice cu 30% sau scăderea clearance-ului creatininei cu > 25%
4. manifestări oto-rino-laringologice - secreție nazală sanguină, cruste, ulcere sau granuloame nazale - afectarea sinusurilor paranazale - stenoza subglotică - afectarea conductului auditiv - pierderea senzorială a auzului	9. Manifestări neurologice - cefalee - meningită - confuzie (organic) - crize epileptiforme (non-hipertensive) - accident vascular cerebral - leziune de măduvă a spinării - paralizie de nervi cranieni - neuropatie periferică senzorială - mononevrită multiplex
5. manifestări pulmonare - wheezing - noduli sau cavități - lichid pleural/pleurită - infiltrate - afectare endo-bronșică - hemoptizie masivă/hemoragie alveolară - insuficiență respiratorie	

Anexa nr. 2

Vasculitis Damage Index (VDI)

1. Manifestări musculo-articulare - atrofie musculară semnificativă sau slăbiciune - artrită erozivă/deformantă - osteoporoză/colaps vertebral - necroză avasculară - osteomielită	7. manifestări vasculare periferice - absența pulsului (la o extremitate) - al doilea episod de absența pulsului (la o extremitate) - stenoză majoră a vaselor/boală vasculară periferică - claudicație > 3 luni - pierdere tisulară majoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară minoră (datorită bolii vasculare periferice) - pierdere tisulară majoră ulterioară (datorită bolii vasculare periferice) - tromboză venoasă complicată
2. manifestări cutanate și mucoase - alopecie - ulcere cutanate - ulcere bucale	8. manifestări renale - rata filtrării glomerulare <50% - proteinuria > 0,5 g/24 h - boală renală în stadiu avansat
3. manifestări oculare - cataractă - modificare retiniană - atrofie optică - afectarea vederii/diplopie	9. manifestări neuropsihice - afectare cognitivă - psihoză majoră - crize epileptiforme - accident vascular cerebral - accident vascular cerebral (al 2-lea)

- orbie (1 ochi) - orbire (al 2-lea ochi) - distrucție a peretelui orbital	- leziuni de nervi cranieni - neuropatie periferică - mielită transversă
4. manifestări oto-rino-laringologice - pierderea auzului - blocaj nazal/secreție cronică/cruste - colaps al șei nasului/perforație septală - sinuzită cronică/leziuni radiologice - stenoză subglotică (fără chirurgie) - stenoză glotică (cu chirurgie)	10. manifestări digestive - infarct intestinal/rezecție - insuficiență mezenterică/pancreatită - peritonită cronică - stricturi esofagiene/chirurgie
5.manifestări pulmonare - hipertensiune pulmonară - fibroză pulmonară - infarct pulmonar - fibroză pleurală - astm (cronic) - scăderea cronică a respirației - afectarea funcției pulmonare	10. manifestări toxice medicamentoase - insuficiență gonadală - insuficiență medulară - diabet zaharat - cistită chimică - neoplazia
6. manifestări cardiace - angina/angioplastia - infarct miocardic - infarct miocardic (ulterior) - cardiomiopatia - boala valvulară - pericardita > 3 luni sau pericardiocenteza TA diastolică > 95 mmHg sau necesitate de antihipertensive	

Anexa nr. 3

Chestionarul EQ-5D-3L

Pentru fiecare întrebare de mai jos, vă rugăm să bifați un singur răspuns care vă descrie cel mai bine starea dumneavoastră de sănătate astăzi.

Mobilitate

- ☐ Nu am probleme în a mă deplasa
☐ Am unele probleme în a mă deplasa
☐ Sunt obligat/ă să stau în pat

Propria îngrijire

- ☐ Nu am nicio problemă în a-mi purta singur/ă de grijă
☐ Am unele probleme cu spălatul sau îmbrăcatul
☐ Sunt incapabil/ă să mă spăl sau să mă îmbrac singur/ă

Activități obișnuite (de ex.: serviciu, studiu, gospodărie, activități în familie, timp liber)

- ☐ Nu am probleme în îndeplinirea activităților mele obișnuite
☐ Am unele probleme în îndeplinirea activităților mele obișnuite
☐ Sunt incapabil/ă să-mi îndeplinesc activitățile mele obișnuite

Durere/Stare de disconfort

- ☐ Nu am dureri sau stare de disconfort
☐ Am dureri sau o stare de disconfort moderate
☐ Am dureri sau o stare de disconfort extrem de puternice

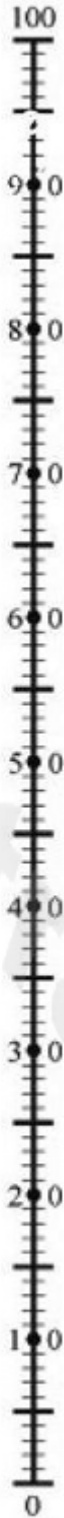
Neliniște/Deprimare

- ☐ Nu sunt neliniștit/ă sau deprimat/ă
☐ Sunt moderat neliniștit/ă sau deprimat/ă
☐ Sunt extrem de neliniștit/ă sau deprimat/ă

Pentru a ajuta oamenii să spună cât de bună sau de rea este starea lor de sănătate, am desenat o scară (ca un termometru) pe care starea cea mai bună pe care v-o puteți imagina este marcată 100, iar cea mai rea stare de sănătate pe care v-o puteți imagina este marcată cu 0.

Vă rugăm să indicați pe această scară cât de bună sau de rea este sănătatea dumneavoastră astăzi, în opinia dumneavoastră. Vă rugăm să faceți acest lucru cu un X pe scara din dreapta.

cea mai bună
stare de sănătate
posibilă



cea mai proastă
stare de sănătate
posibilă

Anexa nr. 4

Criterii de clasificare pentru granulomatoza cu poliangiita (GPA)

- 1.** Sediment urinar anormal: microhematurie (> 5 hematii/câmp microscopic) sau cilindri hematici
- 2.** Anomalii pe radiografia pulmonară: noduli, cavități, infiltrate fixe
- 3.** Ulcere orale sau secreții nazale (purulente sau sanghinolente)
- 4.** Inflamație granulomatoasă pe biopsia tisulară (în pereții vaselor sau arii perivasculare sau extravasculare)

20. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 270, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 271 cod (L01XX50): DCI IXAZOMIB cu următorul cuprins:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 271 cod (L01XX50): DCI IXAZOMIB

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII

Mielomul multiplu (MM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL SPECIFIC

Ixazomib, în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care au urmat cel puțin un tratament anterior.

III. CRITERII DE EXCLUDERE

- hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru contraindicații suplimentare consultați RCP aferent acestor medicamente.
- sarcină și alaptarea

IV. DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Doze

Doza inițială recomandată de ixazomib este 4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în zilele 1-21 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată în zilele 1, 8, 15 și 22 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni)								
	Săptămâna 1		Săptămâna 2		Săptămâna 3		Săptămâna 4	
	Ziua 1	Zilele 2-7	Ziua 8	Zilele 9-14	Ziua 15	Zilele 16-21	Ziua 22	Zilele 23-28
Ixazomib	V		V		V			
Lenalidomidă	V	V Zilnic	V	V Zilnic	V	V Zilnic		
Dexametazonă	V		V		V		V	

V = administrarea medicamentului

Pentru informații suplimentare privind lenalidomida și dexametazona, consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent acestor medicamente.

Înainte de inițierea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul absolut de neutrofile trebuie să fie $\geq 1.000/\text{mmc}$
- Numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 75.000/\text{mmc}$
- În general, în caz de toxicitate non-hematologică, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau $\leq$ gradul 1, la latitudinea medicului.

Tratamentul trebuie continuat până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranța și toxicitatea pe o perioadă mai lungă de 24 de cicluri sunt limitate.

Doze întârziate sau omise

În cazul în care o doză de ixazomib este întârziată sau omisă, doza trebuie administrată numai dacă următoarea doză este programată la o distanță de ≥ 72 de ore. O doză omisă nu trebuie administrată cu mai puțin de 72 de ore înainte de următoarea doză programată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient vomită după administrarea unei doze, nu trebuie să ia din nou doza, ci trebuie să reia administrarea la momentul următoarei doze programate.

Modificări de doză

Etapele de reducere a dozei de ixazomib sunt prezentate în Eroare! Auto-referință la marcaj în document incorectă., iar îndrumările de modificare a dozei sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 1: Etapele de reducere a dozei de ixazomib

Doza inițială recomandată*	Prima reducere la	A doua reducere la	Întrerupere
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Doză redusă recomandată de 3 mg în prezența insuficienței hepatice moderate sau severe, insuficienței renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.

Se recomandă o abordare alternantă a modificării dozei pentru ixazomib și lenalidomidă, din cauza suprapunerii toxicităților care determină trombocitopenie, neutropenie și erupție cutanată. Din cauza acestor toxicități, prima etapă în modificarea dozei este aceea de a reduce doza de lenalidomidă/înceta administrarea acesteia. Consultați RCP aferent lenalidomidei, pentru etapele de reducere a dozei pentru aceste toxicități.

Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Toxicități hematologice	Măsuri recomandate
Trombocitopenie (număr de trombocite)	
Număr de trombocite < 30.000/mm ³	- Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la $\geq 30.000/\text{mmc}$. - După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform RCP aferent acestui medicament, și reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. - Dacă numărul de trombocite scade din nou la < 30.000/mm³, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la $\geq 30.000/\text{mmc}$. - După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*
Neutropenie (număr absolut de neutrofile)	
Număr absolut de neutrofile < 500/mm ³	- Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 500/\text{mmc}$. Luați în considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, conform ghidurilor clinice. - După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform informațiilor de prescriere aferente acestui medicament, și reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. - Dacă numărul absolut de neutrofile scade din nou la < 500/mm³, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 500/\text{mmc}$. - După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*
Erupție cutanată	
Gradul 2 sau 3	- Întrerupeți tratamentul cu lenalidomidă până când erupția cutanată revine la $\leq$ gradul 1. - După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform RCP aferent acestui medicament. - Dacă erupția cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când erupția cutanată revine la $\leq$ gradul 1. - După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*
Gradul 4	Întrerupeți schema de tratament.
Neuropatie periferică	
Neuropatie periferică de gradul 1 însoțită de durere sau neuropatie periferică de gradul 2	- Întrerupeți tratamentul cu ixazomib până când neuropatia periferică revine la $\leq$ gradul 1 fără durere sau la valoarea inițială a pacientului. - După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 2 însoțită de durere sau neuropatie periferică de gradul 3	- Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau $\leq$ gradul 1, la latitudinea medicului. - După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 4	Întrerupeți schema de tratament.
Alte toxicități non-hematologice	
Alte toxicități non- hematologice de gradul 3 sau 4	- Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau cel mult la gradul 1, la latitudinea medicului. - Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, după recuperare reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.

*În cazul în care situația se repetă, alternați modificarea dozei de lenalidomidă și de ixazomib

Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

V. MONITORIZARE:

La inițierea terapiei și periodic (fie lunar, fie la aprecierea medicului):

- criteriile IMWG de evaluare a bolii
- examen clinic
- monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică
- hemoleucograma completă
- coagulograma
- probe hepatice (transaminaze, bilirubina)

- probe renale
- electroliți

PRECAUȚII ȘI ATENȚIONĂRI:

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru informații suplimentare privind atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare consultați RCP aferent acestor medicamente.

Trombocitopenie

A fost raportată trombocitopenia în asociere cu ixazomib, cea mai mică valoare a numărului de trombocite fiind atinsă de regulă între zilele 14-21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, iar revenirea la valorile inițiale având loc până la începutul următorului ciclu.

În timpul tratamentului cu ixazomib numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puțin lunar. În primele trei cicluri trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă, conform RCP aferent lenalidomidei.

Trombocitopenia poate fi tratată prin modificarea dozei și transfuzii de masă trombocitară, conform ghidurilor medicale standard.

Toxicități gastro-intestinale

Au fost raportate diaree, constipație, greață și vărsături în asociere cu ixazomib, care ocazional necesită utilizarea de medicamente antiemetice și antiidiareice și tratament de susținere. Doza trebuie ajustată pentru simptome severe (gradul 3-4). În caz de evenimente gastro-intestinale severe se recomandă monitorizarea concentrației serice de potasiu.

Neuropatie periferică

A fost raportată neuropatie periferică în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică. Pacienții care prezintă neuropatie periferică nou instalată sau care se agravează pot necesita modificarea dozei.

Edem periferic

A fost raportat edem periferic în asociere cu ixazomib. Pacientul trebuie evaluat pentru depistarea cauzelor subiacente și, dacă este necesar, trebuie să se asigure asistență medicală de susținere. Doza de dexametazonă trebuie ajustată conform informațiilor de prescriere aferente acesteia sau ixazomib pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Reacții cutanate

A fost raportată erupție cutanată în asociere cu ixazomib. Erupția cutanată trebuie tratată prin măsuri de susținere sau prin modificarea dozei, dacă este de gradul 2 sau mai mare.

Hepatotoxicitate

Au fost raportate mai puțin frecvent leziuni hepatice induse de medicament, leziuni hepatocelulare, steatoză hepatică, hepatită colestatică și hepatotoxicitate în asociere cu ixazomib. Este necesară monitorizarea periodică a nivelului enzimelor hepatice, iar doza trebuie ajustată pentru simptome de gradul 3 sau 4.

Sarcina

Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ixazomib. Dacă se utilizează ixazomib în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ixazomib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timpul administrării ixazomib și timp de 90 de zile după încetarea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a apărut la pacienți cărora li s-a administrat ixazomib. SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care se poate manifesta prin convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, conștiență modificată și tulburări de vedere. Pentru confirmarea diagnosticului se utilizează o metodă de imagistică cerebrală, preferabil imagistică prin rezonanță magnetică. La pacienții la care apare SEPR, tratamentul cu ixazomib trebuie întrerupt.

Inductori puternici ai CYP3A

Inductorii puternici pot reduce eficacitatea ixazomib; prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A, cum sunt carbamazepina, fenitoina, rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*). Dacă administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, monitorizați îndeaproape pacienții pentru ținerea bolii sub control.

REAȚII ADVERSE (Tabelul 3):

Tabelul 3: Reacții adverse la pacienții tratați cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (toate gradele, gradul 3 și gradul 4)

Aparate, sisteme și organe/reacție adversă	Reacții adverse (toate gradele)	Reacții adverse de gradul 3	Reacții adverse de gradul 4
Infecții și infestări			
Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	

Herpes zoster	Frecvente	Frecvente	
Tulburări hematologice și limfatice			
Trombocitopenie*	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie*	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Neuropatii periferice*	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	
Greață	Foarte frecvente	Frecvente	
Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Constipație	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată*	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Dorsalgie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	

Notă: reacțiile adverse la medicament incluse sub forma termenilor preferați se bazează pe MedDRA versiunea 16.0.

*Reprezintă o grupare a termenilor preferați

CRITERII DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE

Se utilizează criteriile elaborate de către Grupul Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG). (Tabelul 4):

Tabelul 4

Subcategorie de răspuns	Criterii de răspuns
CR molecular	CR plus ASO-PCR negative, sensibilitate 10-5
CR imunofenotipic	CR strict plus Absența PC cu aberații fenotipice (clonale) la nivelul MO, după analiza unui număr total minim de 1 milion de celule medulare prin citometrie de flux & multiparametric (cu >4 culori)
CR strict (sCR)	CR conform definiției de mai jos plus Raport normal al FLC și Absența PC clonale, evaluate prin iminohistochimie sau citometrie de flux cu 2-4 culori
CR	Rezultate negative la testul de imunofixare în ser și urină și Dispariția oricăror plasmocitoame de la nivelul țesuturilor moi și < 5% PC în MO
VGPR	Proteina IM decelabilă prin imunofixare în ser și urină, dar nu prin electroforeza sau Reducere de cel puțin 90% a nivelurilor serice de protein M plus Protein M urinară < 100 mg/24 ore
PR	Reducerea a proteinei M serice și reducerea proteinei M urinare din 24 ore cu > 90% sau până la < 200 mg în 24 ore. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile este necesară o reducere > 50% a diferenței dintre nivelurile FLC implicate și cele neimplicate, în locul criteriilor care reflecta statusul proteinei M. Dacă proteina M serică și urinară nu sunt decelabile, iar testul lanțurilor ușoare libere este nedecelabil, o reducere > 50% a PC este necesară în locul proteinei M, dacă procentul inițial al PC din MO a fost > 30%. Pe lângă criteriile enumerate mai sus, este necesară o reducere > 50% a dimensiunilor plasmocitoamelor de la nivelul țesuturilor moi, dacă acestea au fost inițial prezente.

PC = plasmocite; MO = măduvă osoasă; CR = răspuns complet; VGPR = răspuns parțial foarte bun; PR = răspuns parțial; ASO-PCR = reacția în lanț a polimerazei, specifică anumitor alele; FLC = lanțuri ușoare libere.

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, specialiști de oncologie medicală).

21. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 271, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 272 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM cu următorul cuprins:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 272 cod (L01XE39): DCI MIDOSTAURINUM

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- leucemie acută mieloidă (LAM) cu mutație FLT3

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 162 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină/ antracicline și citarabină și de consolidare cu doză mare

de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu midostaurin în monoterapie; Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienții cu LAM trebuie să se obțină o confirmare a mutației FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD])

III. CONTRAINDICATII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4
- Sarcina și alăptarea

IV. TRATAMENT (doze, condițiile de scădere a dozelor, perioada de tratament):

Tratamentul cu midostaurin trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea terapilor antineoplazice. Doze

Midostaurin trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente, înghițite întregi, cu un pahar cu apă; nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate și a se evita gustul neplăcut al conținutului capsulei.

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală și în funcție de tolerabilitatea pacientului.

LAM

Doza recomandată este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Midostaurin se administrează în zilele 8-21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile. La pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice (TCS), administrarea de Midostaurin trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS.

Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor la pacienții cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1 Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Midostaurin la pacienți cu LAM

Fază	Criterii	Administrarea dozelor de Midostaurin
Inducție, consolidare și întreținere	Infiltrate pulmonare de grad 3/4	Se întrerupe administrarea pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea la aceeași doză când infiltratul ajunge la grad ≤ 1 .
	Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea până când toxicitățile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu Midostaurin au ajuns la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea.
	Interval QTc >470 msec și ≤ 500 msec	Se reduce doza la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea la doza inițială în ciclul următor, cu condiția ca intervalul QTc să ajungă la ≤ 470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea de Midostaurin 50 mg o dată pe zi.
	Interval QTc >500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤ 470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea de Midostaurin la doza inițială. Dacă modificările intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Midostaurin în timpul ciclului respectiv. Administrarea Midostaurin poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează.
Numai întreținere	Neutropenie de grad 4 (NAN $<0,5 \times 10^9/l$)	Se întrerupe administrarea până când NAN are valori $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN $<1,0 \times 10^9/l$) persistă >2 săptămâni și se suspectează că ar fi asociată cu Midostaurin, se oprește definitiv administrarea acestuia.
	Toxicitate persistentă de grad 1/2	Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienții o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.
NAN: Număr absolut de neutrofile		

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Numărul de leucocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la inițierea tratamentului.
- Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului cu Midostaurin în monoterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Midostaurin.
- În cazul pacienților cu risc cardiac, Midostaurin trebuie utilizat cu precauție iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).
- Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Midostaurin este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

- Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică boala pulmonară interstitală (BPI) sau pneumonită și tratamentul cu Midostaurin trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE).
- Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu midostaurin și să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească în plus o metodă de contracepție de tip barieră.
- Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, cauzate de midostaurin, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului
- Precauții și monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal.

VI. PRESCRIPTORI:

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

22. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 272, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 273 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM cu următorul cuprins:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 273 cod (L01XC31): DCI AVELUMABUM

I. Indicații

Avelumab este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom cu celule Merkel metastatic, recurent sau inoperabil.

II. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- Diagnostic histologic de carcinom cu celula Merkel, aflat în stadiu evolutiv local avansat, metastatic, recurent sau inoperabil.
- Avelumab poate fi utilizat în indicația menționată mai sus, în oricare linie terapeutică (prima sau oricare linie ulterioară)

III. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanță activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiența renală severă
- Insuficiența hepatică severă
- * Pacienții cu următoarele afecțiuni au fost excluși din studiile clinice:
 - metastază activă la nivelul sistemului nervos central (SNC);
 - boală autoimună activă sau în antecedente;
 - antecedente de alte patologii maligne în ultimii 5 ani;
 - transplant de organ;
 - afecțiuni care au necesitat supresie imunitară terapeutică
 - infecție activă cu HIV
 - hepatită activă cu virus B sau C.

*După o evaluare atentă a riscului potențial asociat cu aceste condiții, tratamentul cu Avelumab poate fi utilizat la acești pacienți, dacă medicul curant considera ca beneficiile depășesc riscurile potențiale (observație similară cu cea prevăzută în cazul protocoalelor altor 2 DCI-uri: nivolumab și pembrolizumab).

IV. Tratament

Doze

Doza recomandată de Avelumab în monoterapie este de 800 mg administrată intravenos în decurs de 60 minute, la interval de 2 săptămâni.

Administrarea Avelumab trebuie să continue conform schemei de tratament recomandate, până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la pacienții cu progresie radiologică a bolii, care nu este asociată și cu deteriorare clinică semnificativă, definită prin:

- apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
- alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
- necesității terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.

Premedicație

Pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și cu paracetamol înaintea administrării primelor 4 perfuzii (doze) cu Avelumab. În cazul în care cea de-a patra perfuzie este finalizată fără nici o reacție asociată perfuziei, premedicația pentru dozele următoare trebuie administrată la latitudinea medicului curant.

Modificări ale tratamentului

Nu este recomandată creșterea sau reducerea dozei. Poate fi necesară amânarea sau întreruperea administrării dozelor, în funcție de siguranța și tolerabilitatea la nivel individual.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni în primul an de tratament) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET- CT).
- În cazul apariției efectelor secundare, mai ales a celor autoimune, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Efecte secundare. Management

Pacienții care urmează tratament cu Avelumab pot prezenta efecte secundare autoimune, asemănătoare cu cele care apar și la celelalte produse din categoria inhibitorilor PD1 sau PDL1:

- Reacții asociate perfuziei
- Pneumonită mediată imun
- Hepatită mediată imun
- Colită mediată imun
- Patologii endocrine mediate imun:
 - Tulburări tiroidiene (hipotiroidie/hipertiroidie)
 - Insuficiență suprarenaliană
 - Diabet zaharat de tip 1
- Nefrită și disfuncție renală mediate imun
- Alte reacții severe adverse mediate imun:
 - miocardită care a inclus cazuri letale,
 - miozită,
 - hipopituitarism,
 - uveită
 - sindrom Guillain-Barré

Managementul acestor efecte secundare presupune:

- amânarea sau întreruperea administrării dozelor de Avelumab (daca este necesar)
- consulturi interdisciplinare (endocrinologie, gastroenterologie, pneumologie, neurologie, nefrologie, etc)
- corticoterapia – metilprednisolon 1-4 mg/kgc este tratamentul de elecție pentru aceste efectele secundare imune cu intensitate medie / mare (CTCAE grd 3 sau 4)
- alte măsuri terapeutice specifice fiecărui efect secundar în parte (antibiotice, substituție hormonală, etc)

VII. Situații speciale – populații speciale de pacienți

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Avelumab la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt insuficiente.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă sunt insuficiente pentru recomandări privind dozele.

VIII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia radiologică asociată cu deteriorare clinică. Medicul curant poate aprecia ca fiind oportun să continue tratamentul cu Avelumab în prezenta progresiei radiologice la pacienți care nu prezintă deteriorare clinică definită astfel:
 - apariția unor simptome noi sau agravarea celor preexistente,
 - alterarea statusului de performanță timp de mai mult de două săptămâni
 - necesități terapiei de urgență, de susținere a funcțiilor vitale.
- Toxicitate intolerabilă
- Decizia medicului sau a pacientului

IX. Prescriptori

Medici din specialitatea oncologie medicală.

23. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 273, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 274 cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) cu următorul cuprins:

*Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 274 cod (L01BC59): DCI COMBINAȚII
(TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM)*

INDICATIE: neoplasm colorectal metastatic (CCR – cancer colorectal) tratat anterior.

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu neoplasm colorectal metastatic (CCR – cancer colorectal), cărora li s- au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, oxaliplatină și irinotecan, tratamentele anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).

I. CRITERII DE INCLUDERE:

- Diagnostic de neoplasm colorectal in stadiu evolutiv metastatic (mCCR)
- Tratament anterior cu următoarele produse / clase de medicamente sau contraindicație pentru unele dintre acestea:

– chimioterapice antineoplazice*: oxaliplatin, irinotecan, fluoropirimidine;

*vor fi luate in calcul inclusiv terapiile utilizate pentru indicația de adjuvanta, daca progresia bolii, după tratamentul respectiv, a apărut in mai puțin de 12 luni de finalizarea acestuia.

– terapie țintită molecular: inhibitori EGFR si terapie antiangiogenica.

- Vârsta > 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2

II. CRITERII DE EXCLUDERE:

- Insuficienta renala severa
- Insuficienta hepatica moderata sau severa
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

III. TRATAMENT ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Doze

Doza recomandată de DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) pentru adulți este de 35 mg/mp /doză, administrată oral de două ori pe zi, în zilele 1-5 și în zilele 8-12 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, atât timp cât există un beneficiu sau până la apariția unei toxicități inacceptabile.

Doza se calculează în funcție de suprafața corporală (SC) (vezi Tabelul 1). Doza nu trebuie să depășească 80 mg/administrare (maxim 160 mg /zi).

Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să compenseze doza uitată. Tabelul 1 – Calculul dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

Doza de inițiere	SC (mp)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/mp	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100
	1,53 – 1,68	55	1	2	110
	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Mod de administrare

DCI COMBINAȚII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) se administrează pe cale orală. Comprimatele trebuie înghițite cu un pahar cu apă, în decurs de 1 oră de la încheierea mesei de dimineață și de seară.

Ajustări ale dozelor recomandate

Este posibil să fie necesară ajustarea dozelor pe baza siguranței și tolerabilității individuale. Sunt permise maximum 3 scăderi ale dozei până la doza minimă de 20 mg/mp de două ori pe zi. După scădere, creșterea dozei nu mai este permisă. În cazul apariției toxicității hematologice și/sau non-hematologice, pacienții trebuie să respecte criteriile de întrerupere, reluare și scădere a dozelor prezentate în Tabelele 2, 3 și 4.

Tabelul 2: Criterii de întrerupere și reluare a dozelor în caz de toxicitate hematologică asociată cu mielosupresie

Parametru	Criterii de întrerupere	Criterii de reluare a)
Neutrofile	< 0,5 × 10 ⁹ /l	≥ 1,5 × 10 ⁹ /l

Trombocite	< 50 × 10 ⁹ /l	≥ 75 × 10 ⁹ /l
------------	---------------------------	---------------------------

a) Criterii de reluare aplicate la începutul următorului ciclu de tratament pentru toți pacienții, indiferent dacă au fost îndeplinite sau nu criteriile de întrerupere.

Tabelul 3 – Recomandări privind ajustarea dozei în caz de apariție a reacțiilor adverse hematologice și non-hematologice

Reacție adversă	Recomandări privind ajustarea dozei
- Neutropenie febrilă - CTCAE* Neutropenie de Gradul 4 (< 0,5×10⁹/l) sau trombocitopenie (< 25×10⁹/l), care au ca rezultat mai mult de 1 săptămână întârziere în începerea următorului ciclu de tratament - CTCAE* Reacții adverse non-hematologice de Gradul 3 sau Gradul 4; cu excepția grețurilor și /sau vărsăturilor de Gradul 3 controlate cu tratament antiemetic sau a diareei sensibile la tratamentul cu medicamente antidiareice	- Se întrerup dozele până când toxicitatea revine la Gradul 1 sau la valoarea de referință. - La reluarea dozelor, se reduce valoarea dozei cu 5 mg/mp/doză din valoarea dozei anterioare (Tabelul 4). - Reducerea dozelor este permisă până la o doză minimă de 20 mg/mp/doză, administrată de două ori pe zi. - Nu creșteți doza după ce aceasta a fost redusă.

*** Criterii utilizate pentru terminologia reacțiilor adverse**

Tabelul 4 – Reducerea dozei în funcție de suprafața corporală (SC)

Doza redusă	SC (mp)	Doza în mg (administrată de 2 ori pe zi)	Comprimate pe doză (administrare de 2 ori pe zi)		Doza zilnică totală (mg)
			15 mg/6, 14 mg	20 mg/8, 19 mg	
Nivelul 1 de reducere a dozei: de la 35 mg/mp la 30 mg/mp					
30 mg/mp	<1,09	30	2	0	60
	1,09 – 1,24	35	1	1	70
	1,25 – 1,39	40	0	2	80
	1,40 – 1,54	45	3	0	90
	1,55 – 1,69	50	2	1	100
	1,70 – 1,94	55	1	2	110
	1,95 – 2,09	60	0	3	120
	2,10 – 2,28	65	3	1	130
	≥ 2,29	70	2	2	140
Nivelul 2 de reducere a dozei: de la 30 mg/mp la 25 mg/mp					
25 mg/mp	< 1,10	25 a)	2 a)	1 a)	50 a)
	1,10 – 1,29	30	2	0	60
	1,30 – 1,49	35	1	1	70
	1,50 – 1,69	40	0	2	80
	1,70 – 1,89	45	3	0	90
	1,90 – 2,09	50	2	1	100
	2,10 – 2,29	55	1	2	110
	≥ 2,30	60	0	3	120
Nivelul 3 de reducere a dozei: de la 25 mg/mp la 20 mg/mp					
20 mg/mp	< 1,14	20	0	1	40
	1,14 – 1,34	25 a)	2 a)	1 a)	50 a)
	1,35 – 1,59	30	2	0	60
	1,60 – 1,94	35	1	1	70
	1,95 – 2,09	40	0	2	80
	2,10 – 2,34	45	3	0	90
	≥ 2,35	50	2	1	100

a) Pentru o doză zilnică totală de 50 mg, pacienții trebuie să utilizeze 1 comprimat de 20 mg/8,19 mg dimineața și 2 comprimate de 15 mg/6,14 mg seara.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

- Insuficiență renală ușoară (CrCl între 60 și 89 ml/min) sau insuficiență renală moderată (CrCl între 30 și 59 ml/min) - nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.
- Insuficiență renală severă (CrCl sub 30 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal deoarece nu există date disponibile pentru acești pacienți.

Insuficiență hepatică

- Insuficiență hepatică ușoară

Nu se recomandă ajustarea dozei de inițiere la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară.

- **Insuficiență hepatică moderată sau severă**

Nu se recomandă administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală $> 1,5 \times \text{LSN}$), deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Datele privind eficacitatea și siguranța la pacienți cu vârsta peste 75 ani sunt limitate.

Femei aflate la vârsta fertilă

Trebuie evitată sarcina pe parcursul tratamentului și până la 6 luni după tratament. De aceea, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timp ce utilizează DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) și până la 6 luni după tratament. Bărbații care au parteneri aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 6 luni tratament.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) la femeile gravide sunt inexistente. DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu acest medicament.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) sau metabolizii săi se excretă în laptele uman. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) asupra fertilității la om. Rezultatele studiilor la animale nu au indicat un efect al medicamentului asupra fertilității feminine sau masculine.

IV. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

Statusul hematologic complet trebuie obținut anterior inițierii terapiei, precum și un nivel minim al acestuia înaintea fiecărui ciclu de tratament, deoarece este necesar pentru monitorizarea toxicității.

Tratamentul nu trebuie început dacă numărul absolut al neutrofilelor (NAN) este $< 1.5 \times 10^9/l$, dacă valoarea trombocitelor este $< 75 \times 10^9/l$, sau dacă pacientul are toxicitate non- hematologică de Gradul 3 sau 4 netratată, relevantă clinic, dobândită în urma terapierii anterioare.

În urma tratamentului cu DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) au fost raportate infecții grave. Deoarece majoritatea au fost raportate în contextul supresiei măduvei osoase, starea pacientului trebuie monitorizată atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente adecvate, cum sunt medicamentele antibiotice și G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor).

Toxicitate gastro-intestinală

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) a produs o creștere a incidenței toxicității gastro-intestinale, incluzând greață, vărsături și diaree.

Pacienții care prezintă greață, vărsături, diaree și alte tipuri de toxicitate gastro-intestinală trebuie monitorizați atent și, dacă este necesar din punct de vedere clinic, trebuie administrate tratamente antiemetice, antidiareice, precum și alte măsuri cum este tratamentul de substituție hidroelectrolitic. Dacă este necesar, trebuie aplicată ajustarea dozelor (amânarea și/sau reducerea).

Insuficiență renală

Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal (clearance-ul creatininei [CrCl] < 30 ml/min sau, respectiv, necesitatea dializei), deoarece DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (CrCl = 30-59 ml/min) au avut o incidență mai mare (definită ca o diferență de cel puțin 5%) a evenimentelor adverse (EA) de Gradul 3 sau mai mare, a EA grave și a întârzierii administrării și reducerii dozelor, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (CrCl ≥ 90 ml/min) sau cu insuficiență renală ușoară (CrCl = 60-89 ml/min). În plus, la pacienții cu insuficiență renală moderată a fost observată o expunere mai mare la trifluridină și tipiracil, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală sau cu pacienții cu insuficiență renală ușoară. Pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie monitorizați frecvent din punct de vedere al toxicității hematologice.

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată sau severă (Grupele C și D conform criteriilor National Cancer Institute [NCI] exprimate prin bilirubină totală $> 1,5 \text{ LSN}$) deoarece o incidență mai mare a hiperbilirubinemiei de Gradul 3 sau 4 este observată la pacienții cu insuficiență hepatică inițială moderată, cu toate că acest lucru se bazează pe date foarte limitate.

Proteinurie

Se recomandă monitorizarea proteinuriei cu ajutorul bandelelor reactive, înaintea și în timpul tratamentului. Intoleranța la lactoză

DCI COMBINATII (TRIFLURIDINUM+TIPIRACILUM) conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de Lapp-lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

V. PRESCRIPTORI: medici în specialitatea Oncologie Medicală.

24. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 274, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 275 cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM cu următorul cuprins:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 275 cod (L01XE28): DCI CERITINIBUM

I. Indicații

Ceritinib în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar cu celule non-mici, în stadiu avansat (NSCLC), pozitiv pentru kinaza limfomului anaplastic (ALK), tratați anterior cu crizotinib.

II. Criterii de includere:

- Vârsta peste 18 ani
- Indice al statusului de performanță ECOG 0, 1 sau 2
- Diagnostic histologic de carcinom fără celula mica al plămânului, aflat în stadiu evolutiv metastatic.
- Rearanjamente ale genei ALK demonstrate prin test acreditat efectuat la un laborator cu experiență
- Tratament anterior cu crizotinib pentru boala metastatică
- Este permisă utilizarea anterioară a chimioterapie antineoplazice (dar nu obligatorie!)

III. Criterii de excludere

- Insuficiență hepatică moderată sau severă
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Absența rearanjamentelor genei ALK.

IV. Tratament

Tratamentul cu ceritinib trebuie inițiat și supervizat de un medic cu experiență în administrarea medicamentelor pentru tratarea cancerului.

Testarea ALK

Este necesară o testare ALK precisă și validată pentru identificarea pacienților cu NSCLC, ALK pozitiv.

Evaluarea NSCLC, ALK pozitiv, trebuie efectuată în laboratoare cu nivel ridicat, demonstrat, de competență în tehnologia utilizată.

Doze

Doza recomandată de Ceritinib este 750 mg administrată oral, zilnic, în același moment al zilei. Doza maximă recomandată este de 750 mg zilnic. Tratamentul trebuie să continue atâta timp cât se observă existența unui beneficiu clinic. Dacă se omite o doză, iar intervalul de timp până la următoarea doză este mai mic de 12 ore, pacientul trebuie să ia doza omisă.

Mod de administrare

Capsulele de ceritinib trebuie administrate pe cale orală, o dată pe zi, în același moment al zilei. Acestea trebuie înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Capsulele trebuie administrate în condiții de repaus alimentar și nu trebuie consumate alimente timp de minimum două ore înainte și o oră după administrarea dozei

Administrarea Ceritinib trebuie întreruptă la pacienții care nu pot tolera doza de 300 mg zilnic.

Poate fi necesară întreruperea temporară a administrării dozei și/sau reducerea dozei de Ceritinib în funcție de siguranță și tolerabilitatea individuală. Dacă este necesară reducerea dozei din cauza oricărei reacții adverse, atunci aceasta trebuie făcută treptat, cu câte 150 mg zilnic. Trebuie avute în vedere identificarea în stadiu incipient și tratarea reacțiilor adverse cu măsuri standard de susținere. Reducerea dozelor se va face conform indicațiilor și recomandărilor din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.

V. Monitorizarea tratamentului

- Examen imagistic – examen CT efectuat regulat pentru monitorizarea răspunsului la tratament (la interval de 8-12 săptămâni în primul an de tratament) și / sau alte investigații paraclinice în funcție de decizia medicului (RMN, scintigrafie osoasă, PET-CT).
- În cazul apariției efectelor secundare, trebuie efectuată o evaluare adecvată, inclusiv eventuale consulturi interdisciplinare.
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

VI. Situații speciale – populații speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eliminarea ceritinib pe cale renală este neglijabilă. Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Trebuie procedat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă deoarece nu există experiență privind administrarea ceritinib la această populație

Insuficiență hepatică

Ceritinib este eliminat, în principal, pe cale hepatică. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Ceritinib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă.

Vârstnici (≥65 ani)

Datele limitate privind siguranța și eficacitatea ceritinib la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste această vârstă nu sugerează faptul că este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici. Nu sunt disponibile date la pacienții cu vârste de peste 85 ani.

Copii și adolescenți

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

Femei aflate la vârsta fertilă (pre-menopauza)

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze o metodă de contracepție extrem de eficace în timpul utilizării Ceritinib și timp de până la 3 luni de la întreruperea tratamentului.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ceritinib la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere. Ceritinib nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune, neîntârziat, tratament cu ceritinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ceritinib/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc la adresa nou-născutului. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu ceritinib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului NSCLC pentru femeie

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- Progresia obiectivă a bolii (examine imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic. Tratamentul cu ceritinib poate fi continuat după evidențierea progresiei imagistice la pacienți care, în opinia medicului curant, încă prezintă beneficiu clinic.
- Toxicitate intolerabilă (la doza zilnică minimă de 300mg)
- Decizia medicului sau a pacientului

VIII. Prescriptori

Medici în specialitatea oncologie medicală.

25. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 275, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM cu următorul cuprins:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 276 cod (A16AX14): DCI MIGALASTATUM

Boala Fabry este o afecțiune rară, progresivă, multisistemică, gravă și extrem de debilitantă, punând în pericol viața. Transmiterea sa este legată de cromozomul X fiind caracterizată prin acumularea lizozomală progresivă, care afectează bărbații și femeile.

Mutațiile genei GLA, care se află la originea bolii Fabry, determină un deficit al enzimei lizozomale alfa-galactozidază A (alfa-Gal A) care este necesară pentru metabolismul substraturilor glicosfingolipidice (de exemplu, GL-3, lyso-Gb3). Prin urmare, reducerea activității alfa-Gal A este asociată cu acumularea progresivă de substrat în organele și țesuturile vulnerabile, ceea ce duce la morbiditatea și mortalitatea asociate cu boala Fabry.

Anumite mutații ale genei GLA pot avea ca rezultat producerea unor forme mutante instabile ale alfa-Gal A, caracterizate printr-o pliere anormală.

I. Criterii de eligibilitate pentru includerea în tratamentul cu migalastat

În boala Fabry imaginea clinică acoperă un întreg spectru de severitate, variind de la forme ușoare (mai frecvente la femei heterozigote), cu forme severe (în special la bărbații hemizigoți) prezentând manifestări caracteristice. Prezentarea clinică este variabilă. Odată cu vârsta, deteriorarea progresivă poate duce la eșecul organic. Insuficiența renală în stadiu terminal și complicațiile cardio-cerebrovasculare pot pune viața în pericol.

1. Principalele manifestări din boala Fabry sunt:

- Renale: proteinurie, disfuncții tubulare, insuficiență renală cronică până la stadiul de uremie (decadele 4-5);
- Cardiace: cardiomiopatie hipertrofică, aritmii, angor, infarct miocardic, insuficiență cardiacă;

- Neurologice: acroparestezii, hipo sau anhidroză, intoleranță la frig/căldură, accidente vasculare cerebrale ischemice;
- Gastrointestinale: crize dureroase abdominale, diaree, grețuri, vomă, sațietate precoce;
- ORL: hipoacuzie neurosenzorială progresivă, surditate unilaterală busc instalată, acufene, vertij
- Pulmonare: tuse, disfuncție ventilatorie obstructivă;
- Cutanate: angiokeratoame;
- Oculare: opacități corneene (cornea verticillata), cristalinene, modificări vascula retinene;
- Osoase: osteopenie, osteoporoză.

2. Criterii de confirmare a diagnosticului de boală Fabry:

Diagnosticul este stabilit pe baza diagnosticului enzimatic, prin determinarea nivelului de activitate a alfa galactozidazei A. Un nivel scăzut al activității enzimatică sau chiar absența acesteia confirmă boala; diagnosticul molecular care, prin analiza ADN, permite identificarea mutațiilor. O mențiune specială se impune referitor la femeile purtătoare (heterozigote) ale genei mutante, la care nivelul de activitate al enzimei se situează la limita inferioară a normalului; la acestea este necesară analiza ADN pentru identificarea mutațiilor în vederea precizării stării de purtător.

- subiecți de sex masculin: nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasma și leucocite.
- subiecți de sex feminin: nivel scăzut al activității α -galactozidazei A în plasmă și leucocite și / sau mutație la nivelul genei GLA ce codifică α -galactozidaza A.

Sunt eligibili pentru includerea în tratamentul cu migalastat pacienții cu diagnostic cert de boală Fabry care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

3. Indicațiile terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1):

Migalastatul este un șaperon farmacologic conceput pentru a se lega selectiv și reversibil, cu afinitate crescută, de situsurile active ale anumitor forme mutante ale genei alfa-Gal A, ale căror genotipuri sunt denumite mutații sensibile.

Legarea migalastatului stabilizează formele mutante ale genei alfa-Gal A din reticulul endoplasmic și ușurează transferul normal al acestora către lizozomi. Odată acestea ajunse în lizozomi, descompunerea migalastatului restabilește activitatea alfa-Gal A, ducând la catabolizarea GL-3 și a substraturilor asociate. Migalastat este indicat pentru tratamentul de lungă durată al adulților și adolescenților în vârstă de cel puțin 16 ani, cu diagnostic confirmat de boală Fabry (deficit de alfa-galactozidază A) și care prezintă o mutație sensibilă ("amenable mutation").

Mutațiile genei GLA sensibile și non-sensibile la tratamentul cu Migalastat sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului. Mutațiile genei GLA sunt disponibile și furnizorilor de servicii de sănătate la adresa www.migalastatamenabilitytable.com.

Modificările menționate privind nucleotidele reprezintă modificări potențiale ale secvenței ADN, care determină mutația la nivelul aminoacizilor. Mutația la nivelul aminoacizilor (modificarea secvenței proteice) este cel mai relevantă în stabilirea susceptibilității la tratament:

- Dacă o dublă mutație este prezentă în același cromozom (la bărbați și femei), pacientul respectiv este sensibil în cazul în care dubla mutație este înscrisă ca mențiune separată;
- Dacă o dublă mutație este prezentă în doi cromozomi diferiți (doar la femei), acel pacient este sensibil în cazul în care oricare dintre mutațiile individuale este sensibilă.

4. Obiectivele terapiei cu migalastat în boala Fabry (anexa 1, anexa 2):

- ameliorarea simptomatologiei și
- prevenirea complicațiilor tardive ale bolii Fabry.
- Rezultatele terapiei cu migalastat privind funcția renală:

În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE (terapia de substituție enzimatică), funcția renală a rămas stabilă pe parcursul celor 18 luni de tratament cu Migalastat. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE și în faza de extensie deschisă: Funcția renală a rămas stabilă pe parcursul a până la 5 ani de tratament cu migalastat.

• Rezultatele privind funcția cardiacă Indexul masei ventriculului stâng (IMVS): După 18 luni de tratament cu Migalastat, în studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior cu TSE s-a observat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS. În studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a avut drept rezultat o scădere semnificativă din punct de vedere statistic a IMVS.

• Rezultatele privind reducerea substraturilor asociate bolii: În studiul de fază 3 (ATTRACT) cu tratament anterior TSE și în studiul de fază 3 (FACETS) fără tratament anterior cu TSE: tratamentul cu Migalastat a dus la scăderi semnificative din punct de vedere statistic ale concentrațiilor plasmatice de lyso-Gb3 și ale incluziunilor GL-3 în capilarele interstițiale renale la pacienții cu mutații sensibile.

- Pe parcursul celor 12 luni de tratament cu Migalastat au fost observate reduceri calitative ale concentrațiilor GL-3 în mai multe tipuri de celule renale: podocite, celule mezangiale și, respectiv, celule endoteliale glomerulare.
- Criterii clinice compuse: În studiul cu tratament anterior TSE, o analiză a criteriilor clinice compuse, constând din evenimente renale, cardiace și cerebrovasculare sau deces, a evidențiat o frecvență a evenimentelor observate în grupul de tratament cu Migalastat de 29%, comparativ cu 44% în grupul TSE, pe o durată de 18 luni.
- Scala de evaluare a simptomelor gastrointestinale: tratamentul cu Migalastat a fost asociat cu ameliorări semnificative din punct de vedere statistic comparativ cu placebo, de la momentul inițial la luna 6, în ceea ce privește diareea, precum și cu ameliorări în ceea ce privește refluxul la pacienții care prezentau simptome la momentul inițial.
- Health-Related Quality of Life (HRQOL) a rămas stabilă peste 18 luni de tratament cu Migalastat la pacienții trecuți de la tratament anterior cu TSE. La pacienții netratați anterior cu TSE (FACETS), Migalastat a produs îmbunătățiri semnificative în domeniile vitalității și sănătății generale ale chestionarului Health Status Questionnaire (SF-36) la 18/24 luni.

II. Stabilirea schemei de tratament cu migalastat la pacienții cu boală fabry

Doze migalastat: schema de dozare recomandată la adulți și adolescenți cu vârsta de cel puțin 16 ani este de 123 mg migalastat (1 capsulă) o dată la două zile, la aceeași oră.

Doză omisă de migalastat nu trebuie luată în 2 zile consecutive. Dacă se omite complet doza aferentă unei zile, pacientul trebuie să ia doza omisă de migalastat numai dacă se află în intervalul de 12 ore de la ora normală la care este luată doza. Dacă au trecut mai mult de 12 ore, pacientul trebuie să reia administrarea migalastat în următoarea zi și la următoarea oră de administrare programată, conform schemei de administrare o dată la două zile.

Mod de administrare migalastat: expunerea scade cu aproximativ 40% atunci când se administrează împreună cu alimente, prin urmare nu trebuie consumate alimente cu cel puțin 2 ore înainte și 2 ore după administrarea migalastat, pentru a exista un repaus alimentar de minim 4 ore. În această perioadă se pot consuma lichide clare, inclusiv băuturi carbogazoase. Pentru asigurarea unor beneficii optime pentru pacient, migalastat trebuie luat o dată la două zile, la aceeași oră. Capsulele trebuie înghițite întregi. Capsulele nu trebuie tăiate, sfărâmate sau mestecate.

Durata tratamentului cu migalastat: este indefinită, în principiu, pe tot parcursul vieții.

III. Criterii de excludere din tratamentul cu migalastat (anexa 1, anexa 2)

- Se recomandă monitorizarea periodică a funcției renale, a parametrilor ecocardiografici și a markerilor biochimici (o dată la 6 luni) la pacienții care au început tratamentul cu migalastat sau care au fost trecuți la acest tratament.
- În cazul unei deteriorări clinice semnificative, trebuie avută în vedere evaluarea clinică suplimentară sau întreruperea tratamentului cu migalastat.
- Migalastat este contraindicat la pacienții cu mutații non-sensibile.
- Reacții adverse severe la medicament

D. EVALUAREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU BOALA FABRY LA ÎNȚIEREA ȘI PE PARCURSUL TERAPIEI CU MIGALASTAT

Evaluare	Obiective, criterii și mijloace	Periodicitatea evaluării, Recomandări
Generală	Date demografice Activitatea enzimatică Genotip Anamneza și ex. clinic obiectiv (greutate, înălțime) Pedigree-ul clinic	Inițial inițial inițial Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, actualizat la fiecare 6 luni
Renală	Creatinină, uree serică	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Proteinurie /24 ore sau raport proteinurie /creatininurie din probă random	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Rata filtrării glomerulare (cl.creatininic)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Dializă, transplant (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
Cardiovasculară	Tensiunea arterială ECG, echocardiografie	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 24 luni la pacienți ≤ 35 ani, la fiecare 12 luni la pacienți > 35 ani*
	Monitorizare Holter, coronarografie	Suspiciune aritmii, respectiv, angor
	Aritmii (da/nu) Angor (da/nu) Infarct miocardic (da/nu) Insuficiență cardiacă congestivă (da/nu) Investigații / intervenții cardiace semnificative (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*

Neurologică	Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Toleranța la căldură/ frig Durere cronică/ acută (da/nu), tratament Depresie (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 6 luni
	Accident vascular cerebral ischemic (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni*
	Atac ischemic cerebral tranzitor (da/nu) Examinare imagistică cerebrală RMN (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 24-36 luni*
ORL	Hipoacuzie, acufene, vertij (da/nu) Audiograma	Inițial, la fiecare 6 luni Inițial, la fiecare 24-36 luni*
Gastroenterologică	Dureri abdominale, diaree (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
Dermatologică	Angiokeratoame (prezență, evoluție)	Inițial, la fiecare 6 luni
Respiratorie	Tuse, sindrom de obstrucție bronșică (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Fumat (da/nu)	Inițial, la fiecare 6 luni
	Spirometrie	Inițial, anual dacă este anormală, dacă este normală la fiecare 24-36 luni
Oftalmologică	Acuitate vizuală, oftalmoscopie, ex. biomicroscopic	Inițial, anual dacă există tortuozități ale vaselor retiniene
Alte teste de laborator	Profil lipidic	inițial, anual
	Profil trombofilie (proteina C, proteina S, antitrombina III, etc.)	inițial, dacă este accesibil
Teste de laborator specializate	GL-3 plasmatică, anticorpi IgG serici anti-agalsidasum beta	Inițial pentru GL-3 plasmatic, la 6 luni de la inițierea tratamentului pentru ambele, dacă sunt accesibile
Durere/calitatea vieții	Chestionar „Inventar sumar al durerii” Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36) Chestionar PedsQL (copii)	Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni* Inițial, la fiecare 6 luni*
Efecte adverse ale terapiei		Monitorizare continuă

Notă

* Evaluare necesară la modificare schemei terapeutice sau la apariția unor complicații / evenimente renale, cardiovasculare sau cerebrovasculare

IV. Evaluarea și monitorizarea pacienților cu boală fabry ce nu beneficiază de tratament cu MIGALASTAT se face conform criteriilor și mijloacelor expuse la punctul D, dar cu periodicitate anuală.

V. Măsurile terapeutice adjuvante și preventive pentru cele mai importante manifestări ale BOLII FABRY

Domeniu de patologie	Manifestări	Tratament adjuvant și profilactic
Renală	Proteinurie Uremie	Inhibitori ai ECA sau blocați ai receptorilor de angiotensină; Dializă sau transplant renal (donator cu boală Fabry exclus);
Cardiovasculară	Hipertensiune arterială Hiperlipidemie Bloc A-V de grad înalt, bradicardie sau tahiaritmii severe Stenoze coronariene semnificative Insuficiență cardiacă severă	Inhibitori ai ECA, blocați ai canalelor de calciu pentru combaterea disfuncției endoteliale și a vasospasmului; Statine; Cardiostimulare permanentă; PTCA sau by-pass aortocoronarian; Transplant cardiac;
Neurologică	Crize dureroase și acroparetezii Profilaxia accidentelor vasculocerebrale Depresie, anxietate, abuz de medicamente	Evitarea efortului fizic, a circumstanțelor care provoacă crizele; fenitoin, carbamazepin, gabapentin; Aspirină 80 mg/zi la bărbați >30 ani și femei >35 ani; Clopidogrel dacă aspirina nu este tolerată; ambele după accident vasculocerebral ischemic sau atac ischemic tranzitor. Aport adecvat de vit.B12, 6,C,folat. Ex.psihiatric, inhibitori ai recaptării serotoninei;
ORL	Vertij Hipoacuzie Surditate	Trimetobenzamidă, proclorperazină; Protezare auditivă; Implant cohlear;
Dermatologică	Angiokeratoame	Terapie cu laser;
Respiratorie		Abandonarea fumatului, bronhodilatatoare;
Gastrointestinală	Stază gastrică	Mese mici, fracționate; metoclopramid

VI. Prescriptori

Medicii din specialitățile nefrologie, cardiologie, genetica medicală, neurologie, pediatrie

Anexa nr. 1

REFERAT DE JUSTIFICARE

În atenția Comisiei Naționale pentru aprobarea tratamentului în boala Fabry
- BOALA FABRY -

FO nr. Aflat în evidență din

Număr dosar/.....

Pacient

Nume Prenume

Data nașterii CNP

Adresa

Telefon

Casa de Asigurări de Sănătate

Medic curant

Nume Prenume CNP

Parafa și semnătura

Specialitatea

Unitatea sanitară

1. Solicitare:

Inițială: Da Nu

În continuare: Da Nu

Doza de Migalastatul recomandată

2. Date clinice

Talia (cm)

Greutatea (Kg)

Data debutului clinic

Data confirmării diagnosticului

Metoda de diagnostic utilizată:

– determinarea activității alfa-galactozidazei plasmatice și leucocitare- valori/(valori de referință ale laboratorului

Se anexează în copie buletinul de analiză)

– Analiza ADN: mutația identificată

Se anexează în copie buletinul de analiză)

3. Evaluarea renală

Data

Creatinina serică

Uree serică

Proteinurie

Creatininurie

Clearance creatininic

Dializă Da ☐ Nu ☐

Transplant renal Da ☐ Nu ☐

4. Evaluarea cardiovasculară

Data

Tensiunea arterială

Cardiomiopatie hipertrofică Da ☐ Nu ☐

Aritmii Da ☐ Nu ☐

Angor Da ☐ Nu ☐

Infarct miocardic Da ☐ Nu ☐

Insuficiență cardiacă congestivă Da ☐ Nu ☐

Electrocardiogramă Da ☐ Nu ☐

Ecocardiografie Da ☐ Nu ☐

Investigații/intervenții cardiace semnificative Da ☐ Nu ☐

5. Evaluarea neurologică

Data

Perspirație (normală, hipohidroză, anhidroză)

Toleranța la căldură/frig

Durere cronică/acută

Tratament antialgic

Depresie Da ☐ Nu ☐

Accident vascular cerebral Da ☐ Nu ☐

Atac ischemic cerebral tranzitor Da ☐ Nu ☐

Examinare imagistică cerebrală Da ☐ Nu ☐

6. Evaluare ORL

Data

Hipoacuzie/Surditate Da ☐ Nu ☐

Acufene Da ☐ Nu ☐

Vertij Da ☐ Nu ☐

Audiograma Da ☐ Nu ☐

7. Evaluare gastroenterologică

Data

Dureri abdominale Da ☐ Nu ☐

Diaree Da ☐ Nu ☐

8. Evaluare dermatologică

Data

Angiokeratoame (prezență, evoluție)

9. Evaluare respiratorie

Data

Tuse Da ☐ Nu ☐

Sindrom de obstrucție bronșică Da ☐ Nu ☐

Spirometrie Da ☐ Nu ☐

10. Evaluare oftalmologiei

Data

Acuitate vizuală Da ☐ Nu ☐

Oftalmoscopie Da ☐ Nu ☐

Ex. biomicroscopic Da ☐ Nu ☐

11. Durere/calitatea vieții (chestionare)

Data completării

Chestionar "Inventar sumar al durerii

Chestionar de sănătate mos-36 (SF-36)

Chestionar PedsQL (copii)

12. Efecte adverse ale terapiei cu Migalastatul (până la data actualei evaluări)

13. Alte afecțiuni (în afară de boala Fabry)

14. Scurtă prezentare de către medicul curant a aspectelor esențiale privind istoricul și evoluția bolii la pacientul respectiv

.....
.....
.....

15. Tratamentul recomandat în boala Fabry:

Migalastatul

Doza recomandată: 1 cps (123 mg) migalastat odată la 2 zile, la aceeași ora, conform Indicațiilor terapiei cu migalastat în boala Fabry (punct 3) și anexa 1.

Perioada de tratament recomandată: în funcție de reevaluarea de la fiecare 6 luni, posibil toată viața.

Nr. total de ambalaje blister a 14 cps pentru 28 zile Migalastat a 123 mg 7 pentru perioada recomandată.

16. Alte observații referitoare la tratament

.....
.....
.....

Semnătura și parafa medicului curant

Anexa nr. 2

CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul, CNP, domiciliat în, telefon suferind de boala Fabry cu care am fost diagnosticat din data de, am fost pe deplin informat în legătură cu manifestările și complicațiile posibile ale bolii.

Am fost pe deplin informat asupra beneficiilor tratamentului cu Migalastatul privind ameliorarea simptomelor actuale și prevenirea complicațiilor ulterioare.

De asemenea, am fost informat în legătură cu necesitatea administrării în perfuzie a tratamentului cu Migalastatul tot la două săptămâni pe termen nelimitat, precum și în legătură cu riscurile acestui tratament. Mă angajez să respect cu strictețe toate prescripțiile medicale legate de tratamentul cu Migalastatul și măsurile adjuvante și profilactice.

Mă angajez să respect cu strictețe recomandările privind evaluările medicale periodice necesare pe tot parcursul administrării tratamentului cu Migalastatul.

Sunt de acord să mi se aplice tratamentul cu Migalastatul, precum și cu condiționările aferente menționate mai sus.

Nume prenume pacient,	Semnătura,
Nume prenume medic curant,	Semnătura,
Data	

26. După protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 276, se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 277 cod (L04AC11): DCI SILTUXIMABUM cu următorul cuprins:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 277 cod (L04AC11): DCI SILTUXIMABUM

I. Definiție

Boala Castelman este o boală rară care constă în hiperplazia angiofoliculară a ganglionilor limfatici și reunește un grup heterogen de afecțiuni limfoproliferative, care prezintă caracteristici comune histopatologice. Etiologia bolii Castleman este controversată. Unii autori incriminează o etiologie inflamatorie, alții sugerează o etiologie neoplazică sau virală.

Este diagnosticată mai frecvent la persoanele adulte, vârsta medie de debut fiind considerată a fi 43 de ani. Se manifestă prin apariția unei formațiuni tumorale nodulare benigne localizată la nivel mediastinal, retroperitoneal sau al țesuturilor moi (subcutanat, intramuscular) din diferite regiuni ale corpului. Formațiunea este, de regulă, solitară (forma localizată sau unicentrică), mai rar multiplă (forma multifocală sau multicentrică).

II. Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu forma multifocală a bolii Castleman prezintă simptome inflamatorii sistemice, limfadenopatie generalizată, hepato-splenomegalie, citopenie, afectare cutanată (rash, noduli), pulmonară (tuse, plurezie), digestivă, neurologică (neuropatie senzitivo-motorie), reumatologică (artralgie, mialgii) și renală (proteinurie, hematurie, boală renală). Febra, astenia, transpirațiile nocturne, scăderea ponderală, inapetența sunt frecvent raportate de acești pacienți.

Diagnosticul de boală Castleman poate fi stabilit cu certitudine doar în urma investigației histopatologice. Identificarea variantei histologice este obligatorie pentru administrarea unui tratament adecvat și pentru estimarea prognosticului la acești pacienți.

III. Indicație terapeutică

Tratamentul pacienților adulți cu boala Castleman multicentrică (BCM) fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

IV. Tratament

a) Doza recomandată este de 11 mg/kg siltuximab administrată în decurs de 1 oră sub formă de perfuzie intravenoasă, la un interval de 3 săptămâni, până la eșecul tratamentului.

b) Modul de administrare

Siltuximab trebuie administrat sub formă de perfuzie intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat de personal medical calificat și sub supraveghere medicală corespunzătoare

V. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu boală Castleman multicentrică fără infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV) și fără infecție cu virusul herpetic uman de tip 8 (VHU-8).

Înainte de administrarea fiecărei doze de SILTUXIMAB pe parcursul primelor 12 luni și ulterior o dată la fiecare trei cicluri trebuie să se efectueze analize hematologice. Înainte de administrarea perfuziei, medicul prescriptor trebuie să aibă în vedere amânarea tratamentului în cazul în care criteriile de tratament prezentate în Tabelul 1 nu sunt întrunite. Nu se recomandă reducerea dozei.

Tabelul 1: Criterii de tratament

Parametri de laborator	Valori obligatorii înainte de prima administrare a SYLVANT	Criterii pentru re-administrarea tratamentului
Număr absolut de neutrofile	$\geq 1.0 \times 10^9/l$	$\geq 1.0 \times 10^9/l$
Număr trombocite	$\geq 75 \times 10^9/l$	$\geq 50 \times 10^9/l$
Hemoglobină a)	$< 170 \text{ g/l} (10.6 \text{ mmol/l})$	$< 170 \text{ g/L} (10.6 \text{ mmol/l})$

a) SYLVANT poate crește valorile hemoglobinei la pacienții cu BCM

Categorii speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

În studiile clinice nu au fost observate diferențe majore corelate cu vârsta în ceea ce privește farmacocinetica (FC) sau profilul de siguranță. Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală și/sau hepatică Nu au fost desfășurate studii formale pentru investigarea FC siltuximab la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea siltuximab la copii cu vârsta de 17 ani sau sub nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul și până la 3 luni după tratament

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea siltuximab la femeile gravide. Studiile cu siltuximab la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra sarcinii sau dezvoltării embrionice. Siltuximab nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile cu potențial fertil care nu utilizează metode de contracepție.

Siltuximab trebuie administrat la femeia gravidă numai dacă beneficiul depășește în mod clar riscul.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă siltuximab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude riscul asupra nou-născuților sau a copiilor. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu siltuximab având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Efectele siltuximab asupra fertilității nu au fost evaluate la om. Datele non-clinice disponibile nu sugerează un efect asupra fertilității în timpul tratamentului cu siltuximab

VI. Criterii de excludere

Hipersensibilitate severă la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

VII. Criterii de întrerupere

a. Tratamentul cu SILTUXIMAB nu trebuie administrat dacă prezintă infecție severă sau orice toxicitate severă non-hematologică, iar după recuperare, tratamentul se poate relua la aceeași doză.

b. Dacă pacientul dezvoltă o reacție severă asociată perfuziei, anafilaxie, reacție alergică severă sau sindromul de eliberare de citokine în asociere cu perfuzia cu SILTUXIMAB, trebuie întreruptă administrarea ulterioară de SILTUXIMAB.

c. Trebuie luată în considerare întreruperea medicamentului dacă pe parcursul primelor 48 de săptămâni administrarea dozei s-a amânat de mai mult de 2 ori din cauza toxicităților asociate tratamentului

VIII. Atenționări și precauții

Trasabilitate

În vederea îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, trebuie înregistrate clar denumirea comercială și numărul de lot ale medicamentului administrat în documentele de evidență primară ale pacientului.

Infecții grave active concomitente

Orice infecții, inclusiv infecțiile localizate trebuie tratate înainte de administrarea SILTUXIMAB. În timpul studiilor clinice au fost observate infecții grave, inclusiv pneumonie și septicemie. SILTUXIMAB poate masca semnele și simptomele unei inflamații acute inclusiv supresia febrei și a reactanților de fază acută, cum ar fi proteina C reactivă (CRP). Prin urmare, medicii trebuie să monitorizeze cu atenție pacienții care primesc tratament pentru a detecta infecțiile grave

Vaccinări

Vaccinurile vii, atenuate nu trebuie administrate concomitent sau în decurs de patru săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu SILTUXIMAB deoarece nu a fost stabilită siguranța clinică.

Parametri lipidici

La pacienții tratați cu SILTUXIMAB au fost observate creșteri ale valorilor trigliceridelor și colesterolului (parametri lipidici). Pacienții trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile clinice actuale pentru managementul hiperlipidemiei.

Reacții asociate perfuziei și reacții de hipersensibilitate

În timpul perfuziei intravenoase cu SILTUXIMAB, reacțiile ușoare până la moderate asociate perfuziei se pot ameliora prin încetinirea sau oprirea perfuziei. După dispariția reacției, pot fi luate în considerare reinițierea perfuziei cu o viteză de perfuzare redusă și administrarea terapeutică de antihistaminice, acetaminofen și corticosteroizi. În cazul pacienților care nu tolerează perfuzia în urma acestor intervenții, administrarea SILTUXIMAB trebuie întreruptă. Pe parcursul administrării perfuziei sau după aceasta, tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au reacții severe de hipersensibilitate asociate perfuziei (de exemplu, anafilaxie).

Managementul reacțiilor severe asociate perfuziei trebuie ghidat de semnele și simptomele reacției.

Personalul medical adecvat și medicamentele corespunzătoare trebuie să fie disponibile pentru tratamentul anafilaxiei în cazul în care aceasta se produce

Afecțiuni maligne

Medicamentele imunomodulatoare pot crește riscul de malignitate. Pe baza experienței limitate cu siltuximab datele actuale nu sugerează nici un risc crescut de malignitate.

Perforații gastro-intestinale

Perforația gastro-intestinală (GI) a fost raportată în studiile clinice cu siltuximab, deși nu și în studiile în BCM. A se utiliza cu prudență la pacienții care pot prezenta un risc crescut de perforații GI. Pacienții care se prezintă cu simptome care pot fi asociate sau care corespund perforației GI trebuie evaluați imediat.

Insuficiență hepatică

În urma tratamentului cu SILTUXIMAB în studiile clinice, au fost raportate creșteri tranzitorii sau intermitente, ușoare până la moderate, ale valorilor transaminazelor hepatice sau ale altor teste ale funcției hepatice, precum bilirubina. Trebuie monitorizați pacienții cărora li s-a administrat SILTUXIMAB, și care sunt cunoscuți cu insuficiență hepatică, ca și pacienții cu valori ridicate ale transaminazelor sau ale bilirubinemiei

IX. Prescriptori

Inițierea, continuarea și monitorizarea tratamentului se face de către medicii din specialitatea hematologie (sau, după caz, din specialitatea oncologie medicală) din unitatile sanitare prin care se derulează programul.”