



MONITORUL OFICIAL

AL

ROMÂNIEI

Anul 190 (XXXIV) — Nr. 100 bis

PARTEA I
LEGI, DECRETE, HOTĂRĂRI ȘI ALTE ACTE

Marți, 1 februarie 2022

SUMAR

Pagina

Anexa la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 188/64/2022 privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora 3-228

ACTE ALE ORGANELOR DE SPECIALITATE ALE ADMINISTRAȚIEI PUBLICE CENTRALE

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
Nr. 188 din 28 ianuarie 2022

CASA NAȚIONALĂ DE ASIGURĂRI DE SĂNĂTATE
Nr. 64 din 31 ianuarie 2022

ORDIN

privind modificarea și completarea anexelor nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora*)

Văzând Referatul de aprobare nr. AR 1.215 din 28.01.2022 al Direcției generale asistență medicală, medicină de urgență și programe de sănătate publică din cadrul Ministerului Sănătății și nr. DG 260 din 31.01.2022 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, republicată, 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, cu modificările și completările ulterioare,

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:

Art. I. — Anexele nr. 1 și 2 la Ordinul ministrului sănătății și al președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate nr. 564/499/2021 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, precum și denumirile comune internaționale

corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, și a normelor metodologice privind implementarea acestora, publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 474 și 474 bis din 6 mai 2021, cu modificările și completările ulterioare, se modifică și se completează conform anexei care face parte integrantă din prezentul ordin.

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

p. Ministrul sănătății,
Tiberius-Marius Brădățan,
secretar de stat

p. Președintele Casei Naționale de Asigurări de Sănătate,
Adela Cojan

*) Ordinul nr. 188/64/2022 a fost publicat în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 100 din 1 februarie 2022 și este reprodus și în acest număr bis.

ANEXA

MODIFICĂRI ȘI COMPLETĂRI

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

1. La anexa nr. 1, în tabel, după poziția 276 se introduc zece noi poziții, pozițiile 277-286, cu următorul cuprins:

NR.	Cod Protocol	DENUMIRE
277	A11DA03	BENFOTIAMINUM
278	A11DBN1	COMBINAȚII
279	B02BD02	RURIOCTOCOG ALFA PEGOL
280	C09BB02	COMBINAȚII (ENALAPRILUM+LERCANIDIPINUM)
281	C09DB05	COMBINAȚII (IRBESARTANUM+AMLODIPINUM)
282	D11AH05-A	DUPILUMABUM
283	H05AA03	PARATHYROID HORMONE
284	J06BB16	PALIVIZUMABUM
285	L01XC33	CEMIPLIMABUM
286	M09AX01	ACIDUM HIALURONICUM

2. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 24 cod (A10AE54): DCI COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 24 cod (A10AE54): DCI COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM)

I. Indicație:

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este indicat la adulți pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2 insuficient controlat, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, ca adjuvant dietei și exercițiului fizic, adăugat la metformină administrată în asociere cu sau fără inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT-2).

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în asociere cu metformină cu sau fără inhibitori ai cotransportorului de sodiu-glucoză 2 (SGLT2), pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2, la adulți, pentru a îmbunătăți controlul glicemic, la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

Doze și mod de administrare

- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este disponibil sub formă de două stilouri injectoare (pen-uri), care oferă diferite opțiuni de administrare, adică stiloul injector (pen-ul)
- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), respectiv stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60). Diferențierea între concentrațiile stilourilor injectoare (pen-urilor) se bazează pe intervalul de doze al stiloului injector (pen-ului)
- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 50 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 10 și 40 unități insulină glargin, în combinație cu 5 - 20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40)
- COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) 100 unități/ml + 33 micrograme/ml stilou injector (pen) preumplut eliberează doze în trepte cuprinse între 30 și 60 unități insulină glargin, în combinație cu 10 - 20 μg lixisenatidă (stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).

Pentru a evita erorile de medicație, medicul prescriptor trebuie să se asigure că sunt menționate în prescripție concentrația corectă și numărul corect de trepte de dozare.

Doza trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului. Doza de lixisenatidă este crescută sau scăzută odată cu doza de insulină glargin și depinde, de asemenea, de care dintre stilourile injectoare (pen-uri) se utilizează.

Doza inițială

Tratamentul cu insulina bazală sau cu agonistul receptorului pentru peptidul 1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide-1 (GLP-1)) sau cu un medicament antidiabetic oral, altul decât metformina și inhibitorii SGLT-2, trebuie întrerupt înainte de inițierea administrării de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Doza inițială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se bazează pe tratamentul antidiabetic anterior și, recomandarea de a nu depăși doza inițială recomandată pentru lixisenatidă de 10 μg:

		Tratament anterior		
		Tratament antidiabetic oral (pacienți netratați cu insulină) sau cu un agonist al receptorului GLP-1	Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥ 20 și ≤ 30 unități	Insulină glargin (100 unități/ml)** ≥ 30 și ≤ 60 unități
Doza inițială și stiloul injector (pen-ul)	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (10-40)	10 trepte de dozare (10 unități/5 μg*)	20 trepte de dozare (20 unități/10 μg*)	
	Stiloul injector (pen-ul) Suliqua (30-60)			30 trepte de dozare (30 unități/10 μg*)

*) unități insulină glargin (100 unități/ml)/μg lixisenatidă

**) Dacă se utilizează o insulină bazală diferită:

- Pentru insulina bazală administrată de două ori pe zi sau pentru insulina glargin (300 unități/ml), doza totală zilnică utilizată anterior trebuie scăzută cu 20% pentru a selecta doza inițială de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).
- Pentru orice altă insulină bazală, trebuie aplicată aceeași regulă ca în cazul insulinei glargin (100 unități/ml). Doza zilnică maximă este de 60 unități de insulină glargin și 20 μg lixisenatidă, ceea ce corespunde la 60 trepte de dozare. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie injectat o dată pe zi, în ora de dimineața unei mese. Este preferabil ca injecția să fie efectuată în fiecare zi înainte de aceeași masă, după ce a fost aleasă cea mai convenabilă masă.

Ajustarea dozei

Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) se stabilește în conformitate cu necesarul de insulină al fiecărui pacient în parte. Se recomandă să se optimizeze controlul glicemic prin ajustarea dozei pe baza glicemiei în condiții de repaus.

Se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei în timpul stabilirii dozei și în săptămânile ulterioare. Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (10 - 40), doza poate fi ajustată până la 40 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).

- Pentru doze > 40 trepte de dozare/zi, ajustarea dozei trebuie continuată cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60).
- Dacă pacientul începe administrarea cu stiloul injector (pen-ul) COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) (30 - 60), doza poate fi ajustată până la 60 trepte de dozare cu acest stilou injector (pen).
- Pentru doze totale zilnice > 60 trepte de dozare/zi, nu trebuie utilizat COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Ajustarea dozei și a orei de administrare a COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie efectuată de către pacienți numai sub supraveghere medicală, cu monitorizare adecvată a glicemiei.

Atenționări speciale:

1. Vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani)

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate fi utilizat la pacienții vârstnici. Doza trebuie ajustată în mod individual, pe baza monitorizării glicemiei. La vârstnici, deteriorarea progresivă a funcției renale poate duce la scăderea constantă a necesarului de insulină. Pentru lixisenatidă, nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani este limitată.

2. Insuficiență renală

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu este recomandat la pacienții cu insuficiență renală severă și cu afecțiune renală în stadiu terminal, deoarece nu există suficientă experiență terapeutică privind utilizarea lixisenatidei. Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. La pacienții cu insuficiență renală, necesarul de insulină poate fi diminuat ca urmare a scăderii metabolizării insulinei. La

pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată, care utilizează COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei.

3. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de lixisenatidă la pacienții cu insuficiență hepatică. La pacienții cu insuficiență hepatică, necesarul de insulină poate fi diminuat, din cauza capacității diminuate de gluconeogeneză și scăderii metabolizării insulinei. La pacienții cu insuficiență hepatică, pot fi necesare monitorizarea frecventă a glicemiei și ajustarea dozei de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

4. Copii și adolescenți COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, în funcție de fiecare caz în parte, **clinic**: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; **paraclinic** prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c, creatinina, rata filtrării glomerulare la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

V. Precauții

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

1. Hipoglicemie

Hipoglicemia a fost reacția adversă observată, raportată cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM).

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) este mai mare decât este necesar. Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie impun monitorizarea deosebit de atentă și pot necesita ajustarea dozei. Acești factori includ: - schimbare a zonei de injectare - îmbunătățire a sensibilității la insulină (de exemplu prin îndepărtarea factorilor de stres) - activitate fizică neobișnuită, crescută sau prelungită - afecțiuni intercurrente (de exemplu vărsături, diaree) - consum neadecvat de alimente - omitere a unor mese - consum de alcool etilic - anumite afecțiuni endocrine decompensate (de exemplu în hipotiroidism și în insuficiența glandei hipofizare anterioare sau adrenocorticale) - tratament concomitent cu anumite alte medicamente - lixisenatida și/sau insulina în asociere cu o sulfoniluree pot duce la creșterea riscului de hipoglicemie. Prin urmare, COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu trebuie administrat în asociere cu o sulfoniluree. Doza de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie stabilită în mod individual, pe baza răspunsului clinic, și se ajustează treptat, în funcție de necesarul de insulină al pacientului.

2. Pancreatită acută

Utilizarea agonștilor receptorilor pentru peptidul-1 asemănător glucagonului (glucagon like peptide 1 GLP-1) a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. Au fost raportate câteva evenimente de pancreatită acută pentru lixisenatidă, cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Pacienții trebuie informați despre simptomele caracteristice ale pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă. În cazul în care este suspectată pancreatita, trebuie întrerupt tratamentul cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM); dacă se confirmă diagnosticul de pancreatită acută, nu trebuie reînceput tratamentul cu lixisenatidă. Este necesară prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

3. Afecțiuni gastro-intestinale severe

Utilizarea agonștilor receptorilor GLP-1 se poate asocia cu reacții adverse gastro-intestinale. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat la pacienții cu afecțiuni gastro-intestinale severe, inclusiv gastropareză severă și, prin urmare, nu este recomandată utilizarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) la această grupă de pacienți.

4. Insuficiență renală severă

La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal, nu există experiență terapeutică. Nu este recomandată utilizarea la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu boală renală în stadiu terminal

5. Medicamente administrate concomitent~.

Întârzierea golirii gastrice, determinată de lixisenatidă, poate reduce viteza de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală. COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie utilizat cu precauție la pacienții tratați cu medicamente administrate pe cale orală care necesită o absorbție gastro-intestinală rapidă, care necesită supraveghere clinică atentă sau au un indice terapeutic îngust. Recomandări specifice referitoare la administrarea unor astfel de medicamente sunt prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

6. Deshidratare:

Pacienții tratați cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) trebuie sfătuiți cu privire la riscul potențial de deshidratare, ca urmare a reacțiilor adverse gastro-intestinale și trebuie luate măsuri de precauție pentru a se evita depleția de lichide.

7. Formare de anticorpi

Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formare de anticorpi anti-insulină glargin și/sau anti-lixisenatidă. În cazuri rare, prezența unor astfel de anticorpi poate face necesară ajustarea dozei de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), pentru a corecta tendința la hiperglicemie sau hipoglicemie.

Evitarea erorilor de medicație

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna eticheta stiloului injector (pen-ului) înainte de fiecare injecție, pentru a evita înlocuirea accidentală a unei concentrații de COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) cu cealaltă și înlocuirea din greșeală cu alte medicamente antidiabetice injectabile. Pentru a evita erorile de administrare și un potențial supradozaj, nici pacienții și nici profesioniștii din domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul aflat în stiloul injector (pen-ul) preumplut.

Grupe de pacienți neinvestigate

COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) nu a fost studiat în asociere cu inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), medicamente sulfonilureice, glinide și pioglitazonă.

Reacții adverse

a. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost hipoglicemia și reacțiile adverse gastro-intestinale.

Reacțiile adverse gastro-intestinale (greață, vărsături și diaree) au fost reacțiile adverse raportate frecvent în timpul perioadei de tratament. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost predominant ușoare și tranzitorii.

b. Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții alergice (urticarie) posibil asociate cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) au fost raportate la 0,3% din pacienți. În timpul utilizării după punerea pe piață a insulinei glargin și a lixisenatidei, au fost raportate cazuri de reacții alergice generalizate, inclusiv reacție anafilactică și angioedem.

c. Imunogenitate: Administrarea COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) poate determina formarea de anticorpi împotriva insulinei glargin și/sau a lixisenatidei. După 30 săptămâni de tratament cu COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM) în două studii clinice de fază 3, incidența formării de anticorpi anti-insulină glargin a fost de 21,0% și 26,2%. La aproximativ 93% din pacienți, anticorpii anti-insulină glargin au prezentat reactivitate încrucișată la insulina umană. Incidența formării de anticorpi anti-lixisenatidă a fost de aproximativ 43%. Nici statusul anticorpilor anti-insulină glargin, nici al anticorpilor anti-lixisenatidă nu au avut un impact relevant clinic asupra siguranței sau eficacității.

d. Reacții la nivelul locului de injectare.~ Anumiți pacienți (1,7%) care urmează terapie care conține insulină, inclusiv COMBINAȚII (INSULINE GLARGINE + LIXISENATIDUM), au prezentat eritem, edem local și prurit la locul injectării.

Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului Combinații (insuline glargine + lixisenatidum)

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Inițierea, continuarea și monitorizarea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet conform prevederilor legale în vigoare. Prescripția medicală trebuie să menționeze intervalul de doze și concentrația stiloului injector (pen-ului) preumplut combinații (insuline glargine + lixisenatidum), precum și numărul de trepte de dozare care trebuie administrate.”

3. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 35 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 35 cod (A10BJ06): DCI SEMAGLUTIDUM

I. Indicații și criteriile de includere în tratamentul specific:

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca tratament adjuvant la dietă și exerciții fizice, în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Asocierile de medicamente antidiabetice sunt:

- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum
- semaglutidum (schemele terapeutice 1 și 2) + metforminum + sulfoniluree
- semaglutidum (schema terapeutică 1) + sulfoniluree
- semaglutidum (schema terapeutică 1) + metforminum + insulinum.
- semaglutidum (schema terapeutică 1) + pioglitazonum + insulinum.

Schema terapeutică 1 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum ulterior

Schema terapeutică 2 - 0,25 mg/săptămână semaglutidum timp de 4 săptămâni + 0,5 mg/săptămână semaglutidum timp de 12 săptămâni + 1mg/săptămână semaglutidum ulterior

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, insuficient controlat pentru îmbunătățirea controlului glicemic, ca terapie adăugată la dietă și exerciții fizice:

- sub formă de monoterapie atunci când administrarea de metformin este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau contraindicațiilor
- în asociere cu alte medicamente utilizate pentru tratamentul diabetului zaharat.

Mențiuni de translatare a tratamentului între Semaglutidum oral și Semaglutidum injectabil subcutanat.

Administrarea orală de Semaglutidă 14 mg o dată pe zi este comparabilă cu administrarea injectabilă subcutanat de Semaglutidă 0,5 mg o dată pe săptămână.

Nu a fost stabilită o doză echivalentă cu administrare orală pentru doza de Semaglutidă 1,0 mg administrată s.c..

Nu se pot administra concomitent forma orală și forma injectabilă.

Pacienții tratați inițial cu Semaglutidum oral 14 mg/zi pot fi translați pe Semaglutinum 0,5mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână; aceștia pot începe tratamentul injectabil după ultimă doză administrată de Semaglutidum oral.

Pacienții tratați inițial cu Semaglutidum 0,5mg injectabil subcutanat/o dată pe săptămână, pot fi translați pe Semaglutidum oral concentrație 7mg sau 14 mg/zi; aceștia pot începe tratamentul cu Semaglutidum oral, la 7 zile sau mai mult după ultimă doză de Semaglutidum injectabil.

Doze și mod de administrare

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

Doze

Doza inițială este de 0,25 mg semaglutidum, administrată o dată pe săptămână. După 4 săptămâni, doza trebuie crescută la 0,5 mg, administrată o dată pe săptămână.

Doza de semaglutidum 0,25 mg nu reprezintă o doză de întreținere. Administrarea săptămânală de doze mai mari de 1 mg nu este recomandată.

Când semaglutidum este adăugat la tratamentul existent cu metformin și/sau tiazolidindionă, dozele uzuale de metformin și/sau tiazolidindionă pot rămâne neschimbate.

Când se adaugă semaglutidum la tratamentul existent cu sulfoniluree sau insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge în vederea ajustării dozei de semaglutidum. Cu toate acestea, când se inițiază tratamentul cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau o insulină, este posibil să fie necesară auto-monitorizarea glucozei din sânge, în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil și în decurs de 5 zile după omitere. Dacă au trecut mai mult de 5 zile, trebuie să se renunțe la doza omisă, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua programată. În fiecare caz, pacienții își pot relua schema terapeutică obișnuită, cu administrare o dată pe săptămână.

Mod de administrare

Semaglutidum se administrează o dată pe săptămână, la orice oră, cu sau fără alimente.

Semaglutidum se injectează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapselor sau în partea superioară a brațelor. Locul injectării poate fi modificat, fără a fi necesară ajustarea dozei. Semaglutidum nu trebuie administrat intravenos sau intramuscular.

Ziua administrării săptămânale poate fi modificată dacă este necesar, atât timp cât perioada dintre administrarea a două doze este de cel puțin 3 zile (>72 ore). După selectarea unei noi zile de administrare, trebuie continuată administrarea o dată pe săptămână.

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

Doze

Doza inițială este de 3 mg semaglutidă, administrată o dată pe zi, timp de o lună. După o lună, doza trebuie crescută la o doză de întreținere de 7 mg, administrată o dată pe zi. După cel puțin o lună de tratament cu o doză de 7 mg o dată pe zi, doza poate fi crescută la o doză de întreținere de 14 mg o dată pe zi, pentru a realiza un control glicemic mai bun.

Doza maximă recomandată zilnic este de 14 mg semaglutidă. Administrarea a două comprimate de 7 mg pentru a obține efectul dozei de 14 mg nu a fost studiată și, prin urmare, nu este recomandată.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu metformin și/sau cu un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2i) sau tiazolidindionă, tratamentul cu dozele uzuale de metformin și/sau SGLT2i sau tiazolidindionă se poate continua.

Când semaglutida este utilizată în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree sau insulină, pentru a reduce riscul apariției hipoglicemiei.

Nu este necesară auto-monitorizarea glicemiei pentru a ajusta doza de semaglutidă. Auto-monitorizarea glicemiei este necesară în vederea ajustării dozei de sulfoniluree sau de insulină, mai ales atunci când se începe tratamentul cu semaglutidă și se reduce doza de insulină. Se recomandă o abordare etapizată de reducere a dozei de insulină

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, trebuie să se renunțe la aceasta, iar următoarea doză trebuie administrată în ziua următoare

Mod de administrare

Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate se administrează oral o dată pe zi.

Acest medicament trebuie administrat pe stomacul gol, la orice oră din zi.

Trebuie înghițit integral cu o cantitate mică de apă (până la o jumătate de pahar cu apă, echivalent cu 120 ml). Comprimatele nu trebuie divizate, zdrobite sau mestecate, deoarece nu se știe dacă acest lucru afectează absorbția semaglutidei.

Pacienții trebuie să aștepte cel puțin 30 de minute înainte de a mânca sau a bea sau a lua alte medicamente administrate oral. Dacă timpul de așteptare este mai mic de 30 de minute, absorbția de semaglutidă scade

II. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat de către medicul prescriptor, și anume medicul diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte și în baza parametrilor clinici și paraclinici. Eficiența terapiei trebuie probată clinic: toleranța individuală, semne și simptome de reacție alergică, evaluarea funcției renale, gastrointestinale sau alte evaluări clinico-biochimice, acolo unde situația clinică o impune; paraclinic prin determinarea valorii glicemiei bazale și postprandiale în funcție de fiecare caz în parte și evaluarea HbA1c la inițierea tratamentului, și ulterior periodic, la 6 și 12 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificari ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a-jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).
3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiența cât mai bun.

III. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

IV. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Semaglutidum nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice. Semaglutidum nu este un substitut pentru insulină. Cetoacidoza diabetică a fost raportată la pacienții insulino-dependenți la care s-a întrerupt sau s-a redus rapid doza de insulină atunci când s-a inițiat tratamentul cu un agonist de receptor GLP-1

Nu există experiență privind utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV NYHA și, de aceea, semaglutidum nu este recomandat la acești pacienți.

Nu există experiență terapeutică privind utilizarea semaglutidei la pacienții cu intervenție chirurgicală bariatrică

Efecte gastrointestinale

Utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1 poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale. Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt tratați pacienți cu disfuncție renală, deoarece greața, vărsăturile și diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcția renală. Pacienții tratați cu semaglutidă trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în legătură cu reacțiile adverse gastrointestinale și cu privire la necesitatea măsurilor de precauție pentru evitarea pierderii de lichide.

Pancreatită acută

Pancreatită acută a fost observată în asociere cu utilizarea agoniștilor de receptor GLP-1. Pacienții trebuie informați asupra simptomatologiei caracteristice pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea semaglutidum trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea semaglutidum nu trebuie reluată. La pacienții cu antecedente de pancreatită se recomandă prudență.

Hipoglicemie

Pacienții tratați cu semaglutidum în asociere cu o sulfoniluree sau insulină pot prezenta un risc crescut de hipoglicemie. Riscul de hipoglicemie poate fi redus prin scăderea dozei de sulfoniluree sau insulină la inițierea tratamentului cu semaglutidum.

Retinopatie diabetică

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidum s-a observat un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice. Se recomandă prudență la utilizarea semaglutidum la pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice, dar nu pot fi excluse alte mecanisme.

Conținutul de sodiu

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică soluție injectabilă

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

DCI Semaglutidum cu forma farmaceutică comprimate

Acest medicament conține sodiu 23 mg per comprimat, echivalent cu 1% din aportul zilnic maxim de 2 g de sodiu recomandat de OMS pentru un adult.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă. Experiența terapeutică privind utilizarea la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani este limitată.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată. Semaglutidum nu este recomandat pentru utilizare la pacienți cu boală renală în stadiu terminal.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. Experiența privind utilizarea semaglutidum la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți cu semaglutidum.

Copii și adolescenți

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

V. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competența/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.

VI. Prescriptori:

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum și alți medici specialiști cu competența/atestat în diabet, conform prevederilor legale în vigoare și în baza protocolului terapeutic și a ghidurilor de specialitate aprobate. Continuarea tratamentului se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

4. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 36 cod (A10BK03): DCI EMPAGLIFLOZINUM

I. Indicație:

Empagliflozinum este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat, ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiul fizic în plus față de alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

- a. Empagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- b. Empagliflozinum în asociere cu agonisti ai receptorului GLP-1 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- c. Empagliflozinum în asociere cu inhibitori ai DPP-4 la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- d. Empagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

2. Tripla terapie:

- a. Empagliflozinum cu Metformin și Sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- b. Empagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

III. Doze și mod de administrare

Doza inițială recomandată de DCI EMPAGLIFLOZINUM este de 10 mg o dată pe zi atunci când se administrează în monoterapie și terapie asociată suplimentară cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. La pacienții care tolerează empagliflozin 10 mg o dată pe zi, care prezintă eRFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² și care necesită un control glicemic mai strict, doza poate fi crescută la 25 mg o dată pe zi. Doza zilnică maximă este de 25 mg. Când empagliflozin este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie. La pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă doza recomandată de empagliflozin este 10 mg o dată pe zi.

IV. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări speciale la grupe speciale de pacienți

DCI EMPAGLIFLOZINUM nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1.

1. Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) și, dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Empagliflozin se întrerupe imediat.

2. Insuficiență renală^{*)}

Pentru indicația de diabet zaharat de tip 2 la pacienții cu RFGe sub 60 ml/minut/1,73 m² sau ClCr <60 ml/minut, doza zilnică de empagliflozin este limitată la 10 mg. Empagliflozin nu este recomandat atunci când RFGe se situează sub 30 ml/minut/1,73 m² sau ClCr sub 30 ml/minut.

Din cauza mecanismului de acțiune, eficacitatea glicemică a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu eRFG \geq 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr \geq 60 ml/min. Empagliflozin nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează dializă, deoarece nu se anticipează că va fi eficient la aceștia. Pentru tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, administrarea de empagliflozin 10 mg poate fi inițiată sau continuată până la o valoare a RFGe de 20 ml/minut.

^{*)} Pentru informații detaliate cu privire la reacțiile adverse, interacțiuni cu alte medicamente, reacții adverse, proprietăți farmacologice este obligatoriu a se studia Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) produsului EMPAGLIFLOZINUM extins.

3. Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică. Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Experiența terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la acest grup de pacienți.

4. Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei în funcție de vârstă. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, trebuie avut în vedere un risc crescut de depleție volemică. Din cauza experienței terapeutice limitate la pacienții cu vârsta de 85 ani și peste, nu se recomandă începerea tratamentului cu empagliflozin.

5. Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării empagliflozin la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, medici specialiști cu competența/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Inițierea, monitorizarea și continuarea tratamentului se va face de către medicii diabetologi, precum și alți medici specialiști cu competența/atestat în diabet, conform prevederilor legale în vigoare și în baza protocolului terapeutic și a ghidurilor de specialitate aprobate. Continuarea tratamentului se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

5. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 37 cod (A10BX09): DCI DAPAGLIFLOZINUM

I. Indicații:

Dapagliflozina este indicată la pacienții adulți pentru tratamentul insuficient controlat al diabetului zaharat de tip 2, în asociere cu dieta și programul de exerciții fizice în asociere cu alte medicamente hipoglicemizante: metformin, sulfoniluree inclusiv insulina, pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. Dublă terapie:

- a. Dapagliflozinum în asociere cu metformin la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- b. Dapagliflozinum în asociere cu sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.
- c. Dapagliflozinum în asociere cu insulina la pacienții necontrolați sub terapia anterioară.

2. Tripla terapie:

- a. Dapagliflozinum cu Metformin și sulfoniluree la pacienții necontrolați sub terapia anterioară
- b. Dapagliflozinum cu Metformin și Insulină la pacienții necontrolați sub terapia anterioară

III. Doze și mod de administrare.

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemizante menționate anterior iar la pacienții cu diabet zaharat tip 2 și insuficiență cardiacă se recomandă aceeași doză, de 10 mg Dapagliflozinum.

Atunci când dapagliflozin este utilizat în asociere cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

IV. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică - paraclinic: parametri de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametri funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

V. Contraindicații.

Dapagliflozin este contraindicată la pacienții cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:

- Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1.
- Insuficiența renală: Utilizarea Dapagliflozinum nu necesită ajustarea dozei în funcție de rată de filtrare glomerulară (RFG). Molecula Dapagliflozinum poate fi inițiată la pacienții cu $RFG \geq 25$ ml/minut. Datorită experienței limitate, inițierea cu Dapagliflozinum nu este recomandată la pacienții cu $RFG < 25$ ml/minut. La pacienții cu diabet zaharat, eficacitatea dapagliflozin de scădere a glicemiei este redusă la valori ale ratei filtrării glomerulare (RFG)

<45 ml/minut și este probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă. Astfel, dacă RFG scade sub 45 ml/minut, la pacienții cu diabet zaharat trebuie luat în considerare un tratament hipoglicemiant suplimentar dacă este necesară îmbunătățirea controlului glicemic în continuare.

- Inhibitorii co-transportorului de glucoză 2(SGLT2i) se utilizează cu prudență la pacienții cu risc crescut de cetoacidoză diabetică (CAD) și dacă există suspiciune a diagnosticului de CAD, tratamentul cu Dapagliflozinum se întrerupe imediat.
- Insuficiența hepatică: La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată nu este necesară ajustarea dozei de Dapagliflozinum. La pacienții cu insuficiență hepatică severă se recomandă administrarea dozei inițiale de 5 mg și în funcție de toleranță, se poate ajusta la 10 mg.
- Dacă există suspiciunea de gangrenă Fournier se va întrerupe administrarea de Dapagliflozinum și se instituie tratamentul specific acesteia.

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu dapagliflozină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Inițierea se face de către medicii diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet în baza protocolului terapeutic și al ghidului în vigoare, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați conform prevederilor legale în vigoare, în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală.”

6. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 63 cod (B02BX04): DCI ROMIPLOSTINUM

1. Adulți

I. Criterii de includere

Romiplostinum este indicat pacienților adulți cu purpura trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI), care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. Tratament

Doze:

- romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată;
- doza inițială de romiplostim este de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului;
- calcularea dozei:

Doza inițială sau dozele ulterioare:	Greutate*) în kg x Doza exprimată în $\mu\text{g}/\text{kg}$ = Doza individuală a pacientului exprimată în μg
Volumul care trebuie administrat:	Doza în μg x 1 ml/500 μg = cantitatea în ml ce trebuie injectată
Exemplu:	Pacient de 75 kg căruia i se inițiază tratamentul cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de romiplostim. Doza individuală a pacientului = 75 kg x 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ = 75 μg Cantitatea corespunzătoare de Romiplostinum care trebuie injectată = 75 μg x 1 ml/500 μg = 0,15 ml
*) La inițierea tratamentului când se calculează doza de romiplostim trebuie folosită întotdeauna greutatea corporală actuală. Ajustările ulterioare se bazează numai pe modificările numărului de trombocite și se fac cu creșteri de câte 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (vezi tabelul de mai jos).	

- ajustarea dozelor:
 - doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/\text{l}$;
 - numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună;
 - doza maximă săptămânală de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ nu trebuie depășită;
 - se ajustează doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor ($\times 10^9/l$)	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
> 250	Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor. După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/l$, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

- Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub $50 \times 10^9/l$ după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ($200 \times 10^9/l$) și întreruperea tratamentului ($400 \times 10^9/l$), conform raționamentului clinic.
- Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau autoadministrare.
- Pacienții adulți care au un număr stabil de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără să necesite ajustarea dozei pot să își autoadministreze soluția injectabilă de Romiplostinum la aprecierea medicului care îi îngrijește. Pacienții eligibili pentru autoadministrarea Romiplostinum trebuie instruiți cu privire la aceste proceduri. După primele 4 săptămâni de autoadministrare, pacienții trebuie observați din nou în timpul procesului de reconstituire și administrare a Romiplostinum. Pacienților care demonstrează abilitatea de reconstituire și autoadministrare a Romiplostinum le este permisă continuarea autoadministrării. În caz contrar, administrarea se va face sub supraveghere medicală.

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ romiplostinum, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
- eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
- semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- necomplianța pacientului.

V. Prescriptori: Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog.”

2. Copii cu vârsta de un an și peste

I. Criterii de includere

Romiplostim este indicat pentru pacienții cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) cu vârsta de un an și peste, care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu: corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de excludere:

- insuficiență hepatică;
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

III. Doze

Romiplostim poate fi administrat o dată pe săptămână ca injecție subcutanată.

Doza inițială de romiplostim este de 1 μg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului.

Doza individuală a pacientului (μg)	<p>Doza individuală a pacientului (μg) = greutatea corporală (kg) x doza exprimată în μg/kg</p> <p>La inițierea tratamentului, pentru calcularea dozei inițiale trebuie utilizată întotdeauna greutatea corporală actuală.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La copii și adolescenți, ajustările ulterioare ale dozei se realizează în funcție de numărul de trombocite și modificările greutății corporale. Se recomandă ca reevaluarea greutății corporale să se efectueze la interval de 12 săptămâni. 																												
Dacă doza individuală a pacientului este ≥ 23 μg	<p>Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:</p> <table border="1" data-bbox="422 1025 1444 1422"> <thead> <tr> <th>Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare</th> <th>Conținutul total de romiplostim al flaconului</th> <th></th> <th>Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile</th> <th></th> <th>Cantitatea administrată și volumul</th> <th>Concentrația finală</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>125 μg</td> <td>230 μg</td> <td>+</td> <td>0,44 ml</td> <td>=</td> <td>125 μg în 0,25 ml</td> <td>500 μg/ml</td> </tr> <tr> <td>250 μg</td> <td>375 μg</td> <td>+</td> <td>0,72 ml</td> <td>=</td> <td>250 μg în 0,5 ml</td> <td>500 μg/ml</td> </tr> <tr> <td>500 μg</td> <td>625 μg</td> <td>+</td> <td>1,2 ml</td> <td>=</td> <td>500 μg în 1 ml</td> <td>500 μg/ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>Concentrația rezultată este 500 μg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (μg)/500 μg/ml (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)</p>	Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală	125 μg	230 μg	+	0,44 ml	=	125 μg în 0,25 ml	500 μg/ml	250 μg	375 μg	+	0,72 ml	=	250 μg în 0,5 ml	500 μg/ml	500 μg	625 μg	+	1,2 ml	=	500 μg în 1 ml	500 μg/ml
Flacon de Romiplostinum pentru o singură utilizare	Conținutul total de romiplostim al flaconului		Volumul de apă sterilă pentru preparate injectabile		Cantitatea administrată și volumul	Concentrația finală																							
125 μg	230 μg	+	0,44 ml	=	125 μg în 0,25 ml	500 μg/ml																							
250 μg	375 μg	+	0,72 ml	=	250 μg în 0,5 ml	500 μg/ml																							
500 μg	625 μg	+	1,2 ml	=	500 μg în 1 ml	500 μg/ml																							
Dacă doza individuală a pacientului este < 23 μg	<p>Pentru a se asigura administrarea unei doze exacte este necesară diluarea.</p> <p>Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează astfel:</p> <table border="1" data-bbox="422 1680 1444 1937"> <thead> <tr> <th>Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare</th> <th>Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit</th> <th>Concentrația după diluare</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>125 μg</td> <td>1,38 ml</td> <td>125 μg/ml</td> </tr> <tr> <td>250 μg</td> <td>2,25 ml</td> <td>125 μg/ml</td> </tr> <tr> <td>500 μg</td> <td>3,75 ml</td> <td>125 μg/ml</td> </tr> </tbody> </table> <p>Concentrația rezultată este 125 μg/ml. Volumul care trebuie administrat (ml) = doza individuală a pacientului (μg)/125 μg/ml (A se rotunji volumul la cea mai apropiată sutime de ml.)</p>	Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare	Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit	Concentrația după diluare	125 μg	1,38 ml	125 μg/ml	250 μg	2,25 ml	125 μg/ml	500 μg	3,75 ml	125 μg/ml																
Romiplostinum în flacon cu o singură utilizare	Adăugați acest volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sterilă, fără conservanți pentru preparate injectabile, la flaconul reconstituit	Concentrația după diluare																											
125 μg	1,38 ml	125 μg/ml																											
250 μg	2,25 ml	125 μg/ml																											
500 μg	3,75 ml	125 μg/ml																											

Exemplu	<p>În cazul unui pacient cu greutatea corporală de 10 kg, doza de inițiere este 1 μg/kg de romiplostim.</p> <p>Doza individuală a pacientului (μg) = 10 kg x 1 μg/kg = 10 μg</p> <p>Întrucât doza este < 23 μg, este necesară diluarea pentru a se asigura administrarea dozei exacte.</p> <p>Reconstituirea medicamentului liofilizat se realizează conform procedurii mai sus descrise.</p> <p>Concentrația rezultată este 125 μg/ml.</p> <p>Volumul care trebuie administrat (ml) = 10 μg/125 μg/ml = 0,08 ml</p>
---------	---

Ajustarea dozelor

Doza săptămânală de romiplostim trebuie să fie crescută cu câte 1 μg/kg, până când pacientul atinge un număr de trombocite $\geq 50.000/\mu\text{l}$. Numărul de trombocite trebuie evaluat săptămânal, până la atingerea unui număr stabil de trombocite ($\geq 50.000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni fără ajustarea dozelor). În continuare, numărul de trombocite trebuie evaluat în fiecare lună. Doza maximă săptămânală de 10 μg/kg nu trebuie depășită.

Ajustați doza după cum urmează:

Numărul trombocitelor ($\times 10^9/\text{l}$)	Acțiune
< 50	Se crește doza săptămânală cu 1 μg/kg.
> 150 timp de 2 săptămâni consecutive	Se reduce doza săptămânală cu 1 μg/kg.
> 250	<p>Nu se administrează doza, se continuă măsurarea săptămânală a numărului trombocitelor.</p> <p>După ce numărul trombocitelor a scăzut la $< 150 \times 10^9/\text{l}$, tratamentul se reia cu o doză săptămânală redusă cu 1 μg/kg.</p>

Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub $50 \times 10^9/\text{l}$ după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori-limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei ($200 \times 10^9/\text{l}$) și întreruperea tratamentului ($400 \times 10^9/\text{l}$), conform raționamentului clinic.

Tratamentul se administrează sub supraveghere medicală sau de către aparținătorii care au fost instruiți să administreze copiilor medicația; nu este permisă autoadministrarea la copii și adolescenți

IV. Criterii de întrerupere a tratamentului:

1. pierderea răspunsului după tratament administrat în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 μg/kg romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic);
2. eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate;
3. semne clinice și biologice de insuficiență hepatică;
4. hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
5. necomplianța pacientului.

V. Prescriptori:

Tratamentul cu romiplostinum trebuie inițiat și monitorizat de către medicii din specialitatea pediatrie cu atestat/specializare oncologie pediatrică/hematologie și oncologie pediatrică, medicii din specialitatea hematologie-oncologie pediatrică.”

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

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

1. Adulți

I. Indicația terapeutică

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, cu trombocitopenie imună primară (TIP), cu o durată de 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de includere în tratament

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

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament. Eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5) cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă.

IV. Tratament

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

1. Mod de administrare:

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

2. Doze:

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50000/\mu\text{l}$.
- Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi.
- Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu eltrombopag și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Ajustarea dozelor:

- După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite $\geq 50000/\mu\text{l}$, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 75 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic până la obținerea unui număr de trombocite stabil ($\geq 50000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
$< 50000/\mu\text{l}$ după cel puțin 2 săptămâni de tratament	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
$\geq 50000/\mu\text{l}$ până la $\leq 150000/\mu\text{l}$	Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru TIP în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
$> 150000/\mu\text{l}$ până la $\leq 250000/\mu\text{l}$	Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
$> 250000/\mu\text{l}$	Înterupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este $\leq 100000/\mu\text{l}$, reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

* La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se crește doza la 25 mg o dată pe zi.

♦ La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.

• Trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Asociere

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

3. Monitorizarea tratamentului:

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

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- Eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (≥ 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau ≥ 3 x față de valorile inițiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:
 - progresive sau
 - persistente timp de ≥ 4 săptămâni sau
 - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
 - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Prezența de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Consideratii speciale

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi. La întreruperea tratamentului, este posibilă reparația trombocitopeniei.
- Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a crește doza
- În cazul pacienților cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei și trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină

VII. Prescriptori

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

2. Copii

I. Indicația terapeutică

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

II. Criterii de includere în tratament

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

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament Eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5) cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă.

IV. Tratament

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

1. Mod de administrare:

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

2. Doze:

- Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului.
- Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.
- Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50000/\mu\text{l}$.
- **Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi (Pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani).**
- **Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi (Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani).**
- Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu eltrombopag și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Ajustarea dozelor:

- După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite $\geq 50000/\mu\text{l}$, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie.
- Nu trebuie depășită o doză zilnică de 75 mg.
- Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.
- Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite (conform tabelului de mai jos). În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic până la obținerea unui număr de trombocite stabil ($\geq 50000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic.

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
$< 50000/\mu\text{l}$ după cel puțin 2 săptămâni de tratament	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
$\geq 50000/\mu\text{l}$ până la $\leq 150000/\mu\text{l}$	Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru TIP în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
$> 150000/\mu\text{l}$ până la $\leq 250000/\mu\text{l}$	Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
$> 250000/\mu\text{l}$	Întrerupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este $\leq 100000/\mu\text{l}$, reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

* La pacienții care iau 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se crește doza la 25 mg o dată pe zi.

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

Asociere

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

3. Monitorizarea tratamentului:

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

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Eltrombopag

- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.
- Eșecul menținerii răspunsului plachetar cu tratament administrat în intervalul de doze recomandate
- Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (≥ 3 ori limita superioară a valorii normale \times [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau $\geq 3 \times$ față de valorile inițiale, sau $> 5 \times$ LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:
 - progresive sau
 - persistente timp de ≥ 4 săptămâni sau
 - însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
 - însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică
- Prezența de anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii)
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Consideratii speciale

- Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant.
- În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi
- La întreruperea tratamentului, este posibilă reparația trombocitopeniei.
- Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a crește doza

- In cazul pacienților cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei și trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină

VII. Prescriptori

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

8. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 82 cod (D11AH05): DCI DUPILUMABUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 82 cod (D11AH05): DCI DUPILUMABUM

I. Dermatita atopica (D.A.) este o afecțiune inflamatorie cronică, care afectează în mod caracteristic prima copilărie dar poate debuta la toate grupele de vârstă. Aproximativ 60% din cazuri apar în primul an de viață, și până la 85% debutează până la 5 ani. Se apreciază prevalența ca fiind între 10-25% la copii și 2-4% până la 10% la adulți. D.A. este o afecțiune multifactorială din care menționăm mecanisme genetice (predispoziția ereditară), factori imunologici, afectarea funcției de barieră tegumentară etc. În prezent se discută despre probabilitatea de a exista endotipuri ale acestei afecțiuni.

II. Scoruri și Clasificare

Clasificarea dermatitei atopice are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat, regiunea topografică afectată și caracteristica afectării cutanate precum și simptome subiective sintetizate în scorul SCORAD (SCoring Atopic Dermatita). Valoarea maximă a acestui scor este de 103.

Dermatita atopică:

- forma ușoară SCORAD < 25
- forma moderată SCORAD 25-40
- forma severă SCORAD \geq 40

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic. Se consideră afecțiune severă la un scor mai mare de 10.

III. Diagnosticul pacientului cu D.A.

- diagnosticul pacientului suferind de D.A. se realizează pe baza anamnezei, antecedentelor heredocolaterale și personale și a examenului clinic cu obiectivare prin scorul SCORAD
- calitatea vieții pacientului suferind de D.A. se evaluează pe baza scorului DLQI

- pentru diagnosticul de certitudine se utilizează criteriile Hanifin & Rajka (vezi anexa 6).
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu D.A. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, electroliți (Na⁺, K⁺), ASAT, ALAT, GGT, IgE, LDH, examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA (opțional în cazul Dupilumab), radiografie pulmonară. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru îngrijire carora este în evidență. În cazul afecțiunilor care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică este obligatorie pentru toți pacienții cu D.A. în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicului curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

IV. Tratamentul pacientului cu D.A.

D.A. este o afecțiune cu evoluție cronică, cu numeroase episoade de acutizare. Tratamentele utilizate până în prezent în D.A. își propun să obțină remisiunea sau diminuarea leziunilor și să reducă simptomatologia subiectivă până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor de acutizare nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrare unii terapii topice. Din aceste considerente și nu numai, medicația în D.A. trebuie să fie eficientă și sigură în administrare pe termen lung.

Terapia topică constituie o opțiune de tratament frecvent utilizată atât ca monoterapie în formele ușoare cât și ca terapie adjuvantă în formele moderat-severe. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii, indiferent dacă vorbim despre dermatocorticoizi, inhibitori topici de calcineurina sau creme emoliente.

Tratamentul D.A. cu raze ultraviolete poate da rezultate satisfăcătoare. Se poate utiliza atât PUVA (UVA plus 8-metoxi psoralen) cât și UVB cu bandă îngustă. Aceste terapii se pot efectua atât în spital cât și în ambulatoriu.

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu ciclosporină sau corticoterapie sistemică (în special în pusee), în funcție de particularitatea cazului. Pentru remisiune leziunilor de D.A. se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistematică actuală cu utilizarea de agenți biologici induce remisiuni de lungă durată și permite o calitate a vieții normală a pacienților cu forme moderat sau severe de D.A.

V. Terapiile biologice disponibile în România

Dupilumab – este un anticorp monoclonal uman de tip IgG4 produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO), cu ajutorul tehnologiei ADN recombinant. Realizează o acțiune duală, inhibitoare asupra semnalizării celulare a IL-4/IL-13 (receptorul alfa al interleukinei 4).

Adulți-peste 18 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatitei atopice forma moderată la severă la pacienții adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza de dupilumab pentru pacienții adulți este de 600 mg (două injecții de 300 mg) ca doza inițială, urmată de administrare injectabilă subcutanată a unei doze de 300 mg, la interval de 2 săptămâni. Dupilumab se administrază injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei zone circulare cu o sferă de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrativă de o alta persoană, poate fi și în regiunea superioară a brațului.

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12-17 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice formă moderată la severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 12-17 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate sub 60 kg doza inițială este de 400 mg (două injecții de 200 mg) urmată la intervale de câte două săptămâni de câte o doză de 200 mg. Pentru cei cu greutate de 60 kg sau mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (vezi tabel 1).

Tabelul 1: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienți adolescenți cu vârstă cuprinsă între 12 ani și 17 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare (administrare la interval de 2 săptămâni)
sub 60 kg	400 mg (două injecții de 200 mg)	200 mg
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

Copii cu vârsta între 6-11 ani

Dupilumab este indicat pentru tratamentul dermatiei atopice formă severă la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6-11 ani care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată de dupilumab pentru pacienți copii cu vârstă cuprinsă între 6 ani și 11 ani este variabilă în funcție de greutatea corporală. Astfel pentru cei cu greutate între 15 kg până la mai puțin de 60 kg doza inițială este de 300 mg (o injecție de 300 mg) în ziua 1 urmată de o doză de 300 mg în ziua 15 și apoi urmată de o doză de 300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15. * La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, dozele ulterioare (de întreținere) pot fi crescute la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului. Pentru cei cu greutate de 60 kg și mai mare doza inițială este de 600 mg (două injecții de 300 mg) urmată de administrarea de 300 mg din două în două săptămâni (Q2W)-vezi tabel 2.

Tabelul 2: Doza de dupilumab pentru administrare subcutanată la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 11 ani

Greutate corporală a pacientului	Doză inițială	Doze ulterioare
15 kg până la mai puțin de 60 kg	300 mg (o injecție de 300 mg) în Ziua 1, urmată de o doză de 300 mg în Ziua 15	300 mg la interval de 4 săptămâni (Q4W)*, începând după 4 săptămâni de la doza din Ziua 15
60 kg sau peste	600 mg (două injecții de 300 mg)	300 mg la interval de 2 săptămâni (Q2W)

*La pacienții cu greutatea corporală de 15 kg până la mai puțin de 60 kg, doza poate fi crescută la 200 mg, cu administrare la interval de 2 săptămâni, pe baza evaluării medicului curant

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament pentru dermatită atopică.

Unii pacienți cu răspuns parțial pot prezenta ulterior o îmbunătățire, ca urmare a continuării tratamentului după 16 săptămâni.

Dacă întreruperea tratamentului cu dupilumab devine necesară, este totuși posibil ca pacienții să fie re-tratați cu succes.

VI.1. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopică (forma moderat-severă (SCORAD ≥ 25) de peste 6 luni
- și
- DLQI ≥ 10
- și
- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
- și
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului și
- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:
 - corticoterapie sistemică
 - ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
 - fototerapie UVB cu banda îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/săptămâna)
- sau
- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
- sau
- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite
- sau
- sunt cu o boală cu recădere rapidă

VI.2. Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 6-17 ani

Criterii de eligibilitate ale pacienților pentru agenți biologici:

- pacientul suferă de dermatita atopică (forma moderat-severă (SCORAD \geq 25) de peste 6 luni
- și**
- cDLQI \geq 10
- și**
- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică
- și**
- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează: îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător) după cel puțin 2 luni de la inițierea tratamentului **și**
 - îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 2 luni de tratament (efectiv în ultimele 12 luni) din care menționăm:
 - corticoterapie sistemică
 - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/săptămână)
- sau**
- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice
- sau**
- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite
- sau**
- sunt cu o boală cu recădere rapidă

VII. Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei biologice. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice. (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 6 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

VIII. Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute de inițierea terapiei biologice.

Contraindicații absolute (se vor exclude) :

1. Pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoza activă, infecții oportuniste;
2. Antecedente de hipersensibilitate la dupilumab, la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
3. Administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
4. Orice alte contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

Sarcina și alăptare
Infecții parazitare (Helminth)
Simptome acute de astm, stare de rău astmatic, acutizări, bronhospasm acut etc
Afecțiuni însoțite de eozinofilie
Infecție HIV sau SIDA
Afecțiuni maligne sau premaligne
PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
Conjunctivită și cheratită
Orice alte contraindicații relative recunoscute agenților biologici

Evaluarea tratamentului

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului SCORAD față de momentul inițierii
și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI/cDLQI față de momentul inițierii

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se află în ținta terapeutică - de ex. sarcina, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemice și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate reiniția terapia biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de data mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluatorului:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice.
4. monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi anexa 4 sau anexa 5).

1. Evaluarea de pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat de inițierea tratamentului cu agent biologic (evaluare pre-tratament) prin următoarele de investigații:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree , , electroliti (Na ⁺ ,K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT, IgE, LDH
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte data de laborator semnificativ	- dupa caz

*optional, pentru Dupilumab

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	SCORAD și DLQI/cDLQI reduse
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH
Urina	-analiza urinii
Alte data de laborator semnificativ	- dupa caz

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice

Severitatea bolii	SCORAD redus cu 50% fata de momentul initerii și DLQI/cDLQI (scăderea scorului cu minim 5 puncte fata de momentul initerii)
Teste serologice	HLG, VSH
	creatinina, uree, electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE ,

	LDH
Urina	Analiza urinii
Alte data de laborator semnificativ	dupa caz

4. Monitorizarea mentinerii tinte terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a tinte terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	-SCORAD redus cu 50% fata de scorul inițial - DLQI/cDLQI (menținerea reducerii scorului cu minim 5 puncte fata de scorul inițial).	la fiecare 6 luni
Stare generală (clinica de simptomatologie și examen)	Manifestari clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții , malignați etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tuberculic sau - IGRA	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanata sau IGRA. Incepand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-fiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-fiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliti (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT,IgE , LDH	la fiecare 6 luni
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	Anual
Alte data de laborator semnificativ	dupa caz	dupa caz

IX. PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea dermatologie-venerologie. Aceștia au obligația de a introduce pacientul în Registrul Național de Dermatita Atopica.

Anexa nr. 1

SCORUL DLQI pentru adulți

Scorul DLQI

Scorul DLQI - Dermatologic Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru oricare afecțiune cutanată.

Pacientul la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume si parafa medic:

Adresa:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpi**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa nr. 2**Declarație de consimțământ pacient adult****DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT**

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru paciente) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

Medic: (completați cu majuscule)

NUME

NUME.....

PRENUME

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: __/__/____

Anexa nr. 3

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul,

CNP copil:

Subsemnații,

CNP:

CNP:

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et., ap. ..., sector, localitatea, județul, telefon, în calitate de reprezentant legal al copilului, diagnosticat cu sunt de acord să urmeze tratamentul cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

(pentru pacienți) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....
 Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului

.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani) (facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului”

Anexa nr. 4**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu D.A. forma moderat-severa aflat în tratament cu agent biologic****PACIENT**

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu:			

dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul _ _ _ _ luna _ _

Data debutului: anul _ _ _ _ luna _ _

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapilor

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observatii (motivul intreruperii, reactii adverse*, ineficienta etc.)

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestarile digestive de tip dispeptic nu se încadrează la aceasta categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A. :

Medicament	Doză	Date începerii	Observatii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: __ / __ / ____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor DLQI (se vor anexa formulare semnate de pacient și semnate și parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			

Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na ⁺ , K ⁺)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:INIȚIERE |

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:Buna | Necorespunzătoare | **XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:**

.....

NOTA:

Fișa se completează citiț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de D.A. Este obligatorie introducerea în Registrul National de D.A. si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consutlatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.**

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa nr. 5

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului copil cu vârsta între 6-11 ani cu DA forma severa si a pacientului adolescent cu vârsta între 12-17 ani cu D.A. forma moderat-severa, aflat în tratament cu agent biologic

PACIENT

Nume

Prenume

Data nașterii:

CNP:

Adresa

.....

.....

Telefon aparținător legal

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa:

Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/I			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			

Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC D.A. (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Certificat de diagnostic de D.A. : anul ____ luna __

Data debutului: anul ____ luna __

III. TERAPII CLASICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completare pentru continuarea terapiilor

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observatii (motivul intreruperii, reactii adverse*, ineficienta etc.)

*) termenele de "reacții adverse" se refera la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează la aceasta categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la alta terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU D.A. :

Medicament	Doză	Date începerii	Observatii (motivul introducerii)

VI. EVALUAREA CLINICA:

Date: __ / __ / ____

Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor SCORAD			
Scor cDLQI (se vor anexa formulare semnate de părinte/tutore legal și semnate și parafate de medicul dermatolog curant)			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
Electroliti (Na ⁺ , K ⁺)			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			

IgE			
LDH			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE |

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

	interval	administrare a datelor	doza	mod administrare
1	Vizita inițială	zz/ll/a		
2	Vizita de evaluare	zz/ll/a		

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legat de terapia D.A. (descriere a RA aparute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se intelege fiecare eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate fata de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvarii, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Buna | Necorespunzătoare |

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTA:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu** în Registrul Național de D.A. Este

obligatorie introducerea în Registrul National de D.A.si a unui pacient care are terapie conventionala sistemica din momentul initierii acesteia sau din momentul preluarii pacientului de catre medicul dermatolog curant (cu mentionarea la rubrica de observatii din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultatie, reteta etc) pentru a avea dovada eligibilitatii acestuia.

Completa fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de nevoie). Este obligatorie pastrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuala solicitare a ale forurilor abilitate.

Anexa nr. 6

Standardul de diagnosticare a Hanifin & Rajika

1. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici de bază descrise mai jos

- (1) Prurit
- (2) Morfologia și distribuția tipică:
 - Lichenificare flexurală la adulți
 - Erupții faciale și pe zonele de flexie la sugari și copii
- (3) Dermatită cronică sau cu recăderi
- (4) Antecedente personale sau familiale de atopie (astm bronșic, rinită, dermatită atopică)

2. Trebuie să aibă trei sau mai multe caracteristici minore următoarele:

- (1) Xeroza
- (2) Ihtioză/hiperlinearitate palmară, keratoză pilară
- (3) Reacție imediată (de tip I) la testele cutanate
- (4) IgE seric crescut
- (5) Vârsta precoce a debutului
- (6) Tendința spre infecții cutanate (în special Staph. aureus și herpes simplex)
- (7) Dermatită nespecifică a mâinii sau piciorului
- (8) Eczema mamelonară
- (9) Cheilită
- (10) Conjunctivită recurentă

- (11) Pliul infraorbital Dennie -Morgan
- (12) Keratoconus
- (13) Cataractă subcapsulară anterioară
- (14) Pigmentare periorbitală
- (15) Paloare facială, eritem facial
- (16) Pitiriazis alb
- (17) Pliuri anterioare ale gâtului
- (18) Prurit indus de hipersudorație
- (19) Intoleranță la lâna și solvenți lipidici
- (20) Dermatita folliculară
- (21) Intoleranță alimentară
- (22) Leziuni influențate de mediu și factori emoționali
- (23) Dermografism alb și albire întârziată.”

9. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 142 cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 142 cod (L01XC12): DCI BRENTUXIMAB VEDOTIN

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asocieră cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:
 - după transplant de celule stem autologe (TCSA) sau
 - după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA
- În asocieră cu ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (CHP) pentru pacienții adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs), recidivat sau refractar.
- Tratamentul pacienților adulți cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior

Diagnostic

Diagnosticul patologic trebuie realizat cu respectarea clasificării OMS dintr-un număr suficient de mare de eșantioane obținute chirurgical în urma efectuării de biopsii ale nodulilor limfatici.

- **În Limfomul Hodgkin clasic**, prezența celulelor Hodgkin și Reed-Sternberg (HRS) reprezintă un criteriu definitoriu al patologiei, în timp ce detecția de celule limfocitare predominante (LP - care exprimă CD 20 și CD 45, dar nu și CD 15 și CD 30) este necesară pentru diagnosticul

NLPHL. Pacienții diagnosticați cu limfom Hodgkin conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Oncologie în 2014 sunt supuși efectuării următoarelor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice:

- computer tomografie al toracelui și abdomenului (procedură obligatorie);
 - tomografie cu emisie de pozitroni de referință (PET) pentru evaluarea răspunsului; se poate folosi și ca stadializare (în funcție de accesibilitate)
 - datorită sensibilității ridicate a PET/CT pentru afectarea măduvei osoase, biopsia de măduvă osoasă nu mai este indicată la pacienții care urmează o evaluare PET/CT (nivel de evidență III, grad de recomandare B); dacă nu se realizează PET/CT, se impune biopsia de măduvă osoasă;
 - hemograma, a proteinei C reactive, a fosfatazei alcaline, lactat dehidrogenazei, enzimelor hepatice și albuminei, sunt obligatorii;
 - testări privind prezența virusurilor hepatice B, C și HIV sunt obligatorii (nivel de evidență II-III, grad de recomandare A);
 - stadializarea se realizează conform clasificării Ann Arbor în funcție de factorii de risc definiți clinic; pacienții sunt clasificați în 3 categorii (stadiul limitat, intermediar și avansat, conform Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament al Cancerului/Asociației pentru Studiul Limfomului și Grupului German pentru Hodgkin);
 - testarea funcțiilor cardiace și pulmonare anterior începerii tratamentului este necesară pentru identificarea pacienților care prezintă risc crescut de a dezvolta complicații acute și/sau pe termen lung;
 - chimioterapia și radioterapia pot afecta permanent fertilitatea, de aceea consilierea în domeniu este necesară pentru pacienții tineri de ambele sexe înainte de începerea terapiei.
- **Diagnosticul LACMs** trebuie să fie confirmat de un expert hematopatolog care să confirme diferențierea comparativ cu alte limfoame care pot imita LACM (conform ghidului clinic ESMO privind limfomul malign, partea a doua, publicat în anul 2013).
 - **Pentru diagnosticul și clasificarea PLC** (limfomul primitiv cutanat) în majoritatea cazurilor, caracteristicile clinice sunt cei mai importanți factori de decizie pentru planificarea terapeutică.

II. CRITERII DE INCLUDERE

- **Limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior**, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)
- **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30, recidivat sau refractor**,
 - după TCSA (transplant de celule stem autologe)
 - după cel puțin două tratamente anterioare când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.
- Pacienți adulți cu **Limfom Hodgkin (LH) care exprimă CD30**, care prezintă **risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA**:
 - pacienții care nu au obținut remisiunea completă după terapia de primă linie
 - pacienții care au recăzut sub 12 luni de la obținerea răspunsului complet la terapia de primă linie
 - pacienții care au la recadere situs-uri extraganglionare (chiar dacă recaderea este după 12 luni de la răspunsul terapeutic complet).
- **Limfom anaplastic cu celule mari sistemic (LACMs)**
- **Limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior**

III. CRITERII DE EXCLUDERE:

- hipersensibilitate la Brentuximab vedotin;
- administrarea concomitentă de bleomicină și brentuximab vedotin determină toxicitate pulmonară.

IV. TRATAMENT

- **LH netratat anterior**

- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.
- Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF) este recomandată pentru toți pacienții cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat, începând cu prima doză.

- **LH recidivat sau refractar**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.
- Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.

- **LH cu risc de recidivă sau progresie**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
- Tratamentul cu ADCETRIS trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

- **LACMs netratat anterior**

- Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (ciclofosamidă [C], doxorubicină [H] și prednison [P]; [CHP]) este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri.
- Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții cu LACMs netratat anterior cărora li se administrează tratament în asociere.
- Consultați RCP-ul medicamentelor citostatice administrate în asociere cu ADCETRIS pentru pacienții cu LACMs netratat anterior

- **LACMs recidivat sau refractar**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
- Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată.

- **LCCT**

- Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni.
- Doza terapeutică recomandată pentru pacienții cu insuficiență renală severă și/sau cu insuficiență hepatică este de 1,2 mg/kg corp administrată intravenos timp de 30 minute la fiecare 3 săptămâni.
- Doza totală care urmează să fie diluată = doza de brentuximab vedotin (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)/concentrația flaconului reconstituit (5 mg/ml). Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.

- Număr de flacoane necesare = doza totală de brentuximab vedotin (ml) care urmează să fie administrată/volum total per flacon (10 ml/flacon).

Ajustări ale dozei

- Doza trebuie administrată cu întârziere dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului:
 - se continuă cu aceeași doză în caz de neutropenie grad 1 ($< \text{LIN} - 1.500/\text{mm}^3$; $< \text{LIN} - 1,5 \times 10^9/\text{l}$) sau grad 2 ($< 1.500 - 1000/\text{mm}^3$; $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/\text{l}$);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea devine \leq grad 2 sau la nivel inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă dacă neutropenia are gradele 3 ($< 1.000 - 500/\text{mm}^3$; $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/\text{l}$) sau 4 ($< 500/\text{mm}^3$; $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$). Se consideră factorii de creștere hematopoietică (G-CSF sau GM-CSF) în ciclurile ulterioare pentru pacienții care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.
 - LIN=limita inferioara a valorilor normalului
- Dacă se agravează neuropatia senzorială sau motorie periferică în timpul tratamentului:
 - se continuă cu aceeași doză în neuropatie grad 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției);
 - se întrerupe doza până când toxicitatea \leq grad 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg o dată la 3 săptămâni în neuropatie grad 2 (interferă cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau grad 3 (interferă cu activitățile cotidiene);
 - se întrerupe tratamentul în neuropatie senzorială grad 4 care generează handicap sau neuropatie motorie cu risc letal sau care duce la paralizie.

Durata tratamentului:

- Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă
- La pacienții cu **LH netratat anterior** se administrează în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri.
- La pacienții cu LACMs netratat anterior se administrează o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri.
- Pacienților cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri și până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an)
- La pacienții cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratamentul cu brentuximab trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA, pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri de tratament.
- Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția leucoencefalopatiei multifocale progresivă (LMP) ca urmare a reactivării virusului John Cunningham și care, deși este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, este deseori letală. Dacă se confirmă un diagnostic de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) se întrerupe definitiv tratamentul.
- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu brentuximab vedotin trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.
- Monitorizarea funcției pulmonare; în cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienții trebuie tratați corespunzător. Se va lua în considerare opțiunea de a menține doza de

brentuximab vedotin în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.

- Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea apariției de posibile infecții grave și oportuniste.
- Au fost raportate reacții imediate și întârziate datorate perfuziei (IRR), cât și reacții anafilactice. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după perfuzie. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea brentuximab vedotin trebuie oprită imediat și permanent și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate în timpul tratamentului cu brentuximab vedotin; tratamentul trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.
- Pacienții cu tumoră cu proliferare rapidă și masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală; acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală
- Monitorizare gastro-intestinală (ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforație și hemoragie)
- Monitorizarea funcției hepatice; funcția hepatică trebuie testată înaintea inițierii tratamentului și trebuie monitorizată în mod curent la pacienții tratați cu brentuximab vedotin. Pacienții care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării brentuximab vedotin.
- Monitorizarea cu atenție a valorilor glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie sau care are un indice de masa corporeal crescut.
- Atenție în cazul pacienților care respectă o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest medicament conține maxim 2,1 mmol (sau 47 mg) de sodiu/doză;
- Sarcina: brentuximab vedotin nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potențial pentru făt.
- Alăptare: trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la acest tratament, având în vedere un risc potențial al alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.
- Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) și limfomul anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) nu este clară, din cauza absenței dovezilor de nivel înalt; trebuie utilizat cu prudență la alți pacienți cu LCCT CD30+, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc posibil, de la caz la caz.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Brentuximab vedotin:

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Brentuximab vedotin, contrar indicației medicale;
- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Brentuximab vedotin în cazul intoleranței la tratament, a complianței foarte scăzute, a toxicității majore sau progresiei de boală (lipsă răspuns);

VII. PRESCRIPTORI:

Medici din specialitatea hematologie și oncologie medicală.”

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

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

1. Definiția afecțiunii: cancerul bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici

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

DURVALUMAB în monoterapie este indicat în tratamentul cancerului bronhopulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) **local avansat (stadiul 3), inoperabil**, pentru pacienți adulți ale căror tumori exprimă **PD-L1 la $\geq 1\%$** dintre celulele tumorale și a căror **boală nu a progresat după radio-chimioterapie** cu compuși pe bază de platina

Această indicație se codifica la prescriere prin codul 111 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boala) și face obiectul unui contract cost-volum.

II. Criterii de includere:

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

III. Criterii de excludere:

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

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

IV. Tratament

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

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

Evaluare înainte de terapia de consolidare / întreținere cu durvalumab

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

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

Doza

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

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

Modificarea dozei

- Nu se recomandă creșterea sau reducerea dozei. Întreruperea sau oprirea administrării poate fi necesară în funcție de siguranța individuală și tolerabilitate (efecte secundare importante, severe).
- În funcție de gradul de severitate al reacției adverse și de tipul acesteia (mediată sau non-mediata imun), administrarea durvalumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapia.

- După întrerupere, administrarea durvalumab poate fi reluată în 12 săptămâni dacă reacțiile adverse s-au ameliorat până la un grad ≤ 1 și doza de corticosteroid a fost redusă la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi.
- Durvalumabum trebuie întrerupt definitiv în cazul reacțiilor adverse mediate imun recurente de grad 3 sau 4.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

V. Monitorizare

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

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

VI. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

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

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
Pneumonită mediată imun/ pulmonară interstițială	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	Prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
Hepatită mediată imun	Grad 2 cu ALT sau AST $>3-5$ x LSN și/sau bilirubină totală $>1,5-3$ x LSN	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu AST sau ALT $>5-\leq 8$ x LSN sau bilirubină totală $>3-\leq 5$ x LSN		

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
	Grad 3 cu AST sau ALT >8 x LSN sau bilirubină totală >5 x LSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
	ALT sau AST >3 x LSN și bilirubină totală >2 x LSN fără altă cauză		
Colită sau diaree mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Hipertiroidism mediat imun, tiroidită	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Tratament simptomatic, vezi pct. 4.8
Hipotiroidism mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați terapia de substituție cu hormoni tiroidieni așa cum este indicat clinic
Insuficiență corticosuprarenaliană sau hipofizită / hipopituitarism mediat imun	Grad 2-4	Se amână administrarea până la obținerea stabilizării clinice	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei și terapie de substituție hormonală așa cum este indicat clinic
Diabet zaharat de tip 1 mediat imun	Grad 2-4	Fără modificări	Inițiați tratamentul cu insulină așa cum este indicat clinic
Nefrită mediată imun	Grad 2 cu creatinină serică >1,5-3x LSN sau valoarea inițială	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 cu creatinină serică >3x valoarea inițială sau >3-6xLSN; Grad 4 cu creatinină serică >6xLSN	Se întrerupe definitiv administrarea	
Dermatită sau eritem cutanat tranzitoriu mediat imun (inclusiv pemfigoid)	Grad 2, pentru >1 săptămână	Se amână administrarea	Inițiați tratament cu prednison 1-2 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3		
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miocardită mediată imun	Grad 2	Se amână administrarea ^b	Inițiați tratament cu prednison 2-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de reducere treptată a dozei
	Grad 3 sau 4, sau orice grad cu biopsie pozitivă	Se întrerupe definitiv administrarea	
Miozită/polimiozită mediată imun	Grad 2 sau 3	Se amână administrarea ^c	Inițiați tratament cu prednison 1-4 mg/kg/zi sau echivalent, urmat de

Reacție adversă	Severitate ^a	Modificarea tratamentului cu Durvalumab	Tratament cu corticosteroizi, doar dacă nu se specifică altceva
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	reducere treptată a dozei
Reacții asociate administrării în perfuzie	Grad 1 sau 2	Întrerupere sau reducerea ratei perfuziei	Se poate lua în considerare pre-medicație ca profilaxie a reacțiilor ulterioare asociate administrării în perfuzie
	Grad 3 sau 4	Se întrerupe definitiv administrarea	
Infecții	Grad 3 sau 4	Se amână administrarea până la stabilizare clinică.	
Alte reacții adverse mediate imun	Grad 3	Se amână administrarea ^d	Considerați o doză inițială de prednison 1 mg/kg/zi până la 4 mg/kg/zi, urmată de reducere treptată a dozei
	Grad 4	Se întrerupe definitiv administrarea	

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

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

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

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

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

VIII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.

2. Definiția afecțiunii - Cancer bronhopulmonar cu celule mici

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

Durvalumabum administrat în asociere cu etopozid și sare de platina (carboplatin sau cisplatin) este indicat în tratamentul de primă linie pentru pacienții adulți cu cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiul avansat (extensiv) - ES-SCLC: „extensive-stage small cell lung cancer”.

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

II. Criterii de includere:

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

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

III. Criterii de excludere:

1. Sarcina /alăptare
2. Hipersensibilitate la substanța(e) active(e) sau la oricare dintre excipienți

Contraindicații relative*:

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

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

IV. Tratament

Evaluare pre-terapeutică

- Confirmarea histopatologică a diagnosticului
- Evaluare clinică și imagistică pentru stadializare (cancer bronhopulmonar cu celule mici în stadiu extins - ES-SCLC)
- Evaluare biologică: în funcție de decizia medicului curant

Doza și mod de administrare

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

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

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

Durata tratamentului: până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

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

Modificarea dozei

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

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

V. Monitorizare

Răspunsul terapeutic va fi evaluat conform practicii clinice.

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului:

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

VII. Prescriptori

Medicii din specialitatea oncologie medicală.”

11. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 155 cod (L01XC32): DCI ATEZOLIZUMAB****1. Indicația terapeutică - Carcinomul urotelial**

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

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

**Pacienții cu carcinom urotelial netratați anterior trebuie selectați pentru tratament pe baza expresiei tumorale PD-L1, confirmată printr-un test validat.*

I. Criterii de includere:

- vârsta ≥ 18 ani
- diagnostic de carcinom urotelial al bazinetului (rinichiului), ureterelor, vezicii sau a uretrei, confirmate histopatologic
- boală metastatică, local avansată (nerezecabilă) sau recidivată inoperabilă.

- status de performanță ECOG 0 - 2
- pacienți cu carcinom urotelial netratați anterior care nu sunt eligibili sau nu pot utiliza chimioterapie pe bază de cisplatin **sau** care prezintă recidiva bolii în timpul sau în primele 12 luni după tratament sistemic adjuvant sau neoadjuvant, cu un regim de chimioterapie pe bază de săruri de platină.

II. Criterii de excludere:

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

Contraindicații relative:

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

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

III. Tratament

Doza și mod de administrare

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

Durata tratamentului - până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluată imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

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

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

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

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

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

- În cazul toxicităților de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate prin tratament de substituție hormonală

- În cazul recurenței oricărui eveniment cu grad de severitate ≥ 3
- În cazul în care toxicitatea asociată tratamentului nu se ameliorează până la grad 0 sau grad 1 în decurs de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.
- În cazul în care este necesară corticoterapie în doză de > 10 mg prednison sau echivalent pe zi pentru tratamentul toxicității asociate după mai mult de 12 săptămâni de la debutul reacției adverse.

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare pre-terapeutică:

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

Monitorizarea răspunsului la tratament și a toxicității:

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

IV. Criterii pentru întreruperea 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 recomandă repetarea evaluării imagistice, la 4-8 săptămâni de la cea care arată progresia bolii și numai dacă există o nouă creștere obiectivă a volumului tumoral sau deteriorare simptomatică se va avea în vedere întreruperea tratamentului.
- Tratamentul cu atezolizumab trebuie oprit definitiv în cazul reapariției oricărei reacții adverse severe mediată imun cât și în cazul unei reacții adverse mediată imun ce pune viața în pericol – **în funcție de decizia medicului curant, după informarea pacientului**
- Decizia medicului curant
- Dorința pacientului de a întrerupe tratamentul

V. Efecte secundare. Managementul efectelor secundare mediate imun

Majoritatea reacțiilor adverse mediate imun care au apărut pe parcursul tratamentului cu atezolizumab au fost reversibile și abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului cu atezolizumab și inițierea corticoterapiei și/sau tratamentului de susținere. Au fost observate reacții adverse mediate imun care afectează mai mult de un aparat sau sistem. Reacțiile adverse mediate imun induse de atezolizumab pot apărea după administrarea ultimei doze de atezolizumab.

În cazul reacțiilor adverse suspectate a fi mediate imun, trebuie efectuată o evaluare completă pentru a confirma etiologia sau a exclude alte cauze. În funcție de gradul de severitate a reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrată corticoterapie. După ameliorare până la gradul ≤ 1 , corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul unei perioade de

cel puțin 1 lună. Pe baza datelor limitate provenite din studiile clinice efectuate la pacienți ale căror reacții adverse mediate imun nu au putut fi controlate prin corticosterapie sistemică, poate fi luată în considerare administrarea altor imunosupresoare sistemice.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse mediate imun de grad 3 și în cazul oricărei reacții adverse mediate imun de grad 4, cu excepția endocrinopatiilor care sunt controlate cu tratament de substituție hormonală.

Pneumonită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de pneumonită, inclusiv cazuri letale, în asocieră cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de pneumonită și ar trebui excluse alte cauze decât pneumonita mediată-imun.

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

Colită mediată-imun

În studiile clinice s-au observat cazuri de diaree sau colită în asocieră cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de colită.

Tratamentul cu atezolizumab trebuie amânat în cazul diareei de grad 2 sau 3 (creștere de \geq 4 scaune/zi peste numărul inițial) sau al colitei (simptomatică). Trebuie inițiat tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent în cazul diareei sau colitei de grad 2, dacă simptomele persistă $>$ 5 zile sau dacă reapar. Trebuie inițiată corticoterapia administrată intravenos (1-2 mg/kg și zi de metilprednisolon sau echivalent) în cazul diareei sau colitei de grad 3. Imediat ce simptomele se ameliorează, trebuie început tratamentul cu prednison în doză de 1-2 mg/kg și zi sau echivalent. Dacă simptomele se ameliorează la un grad \leq 1, corticoterapia trebuie scăzută treptat pe parcursul a \geq 1 lună. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la un grad \leq 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la \leq 10 mg prednison sau echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul diareei sau colitei de grad 4 (pune viața în pericol; este indicată intervenție de urgență).

Hepatită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de hepatită, unele dintre acestea cu consecințe letale, în asocieră cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de hepatită. Aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT) și bilirubina trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului, periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab și după cum este indicat pe baza evaluării clinice.

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

Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat dacă evenimentul se ameliorează până la grad \leq 1 într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la \leq 10 mg prednison sau un

echivalent pe zi. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv în cazul evenimentelor de grad 3 sau grad 4 (valorile serice ale ALT sau AST $> 5,0 \times$ LSVN sau ale bilirubinei $> 3 \times$ LSVN).

Endocrinopatii mediate-imun

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

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de endocrinopatii. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată înainte de inițierea și periodic pe durata tratamentului cu atezolizumab. Trebuie luată în considerare conduita terapeutică adecvată în cazul pacienților cu valori anormale ale testelor funcției tiroidiene la momentul inițial.

Pacienții asimptomatici care au valori anormale ale testelor funcției tiroidiene pot fi tratați cu atezolizumab. În cazul hipotiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiată terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, după cum este necesar. Hipotiroidismul izolat poate fi tratat cu terapie de substituție, fără corticoterapie. În cazul hipertiroidismului simptomatic, trebuie amânată administrarea atezolizumab și trebuie inițiat tratamentul cu un medicament antitiroidian, după cum este necesar. Tratamentul cu atezolizumab poate fi reluat atunci când simptomele sunt controlate și funcția tiroidiană se ameliorează.

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

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

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

Meningoencefalită mediată-imun

În studiile clinice, s-au observat cazuri de meningoencefalită în asociere cu atezolizumab. Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de meningită sau encefalită.

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

Reacții asociate perfuziei

Reacțiile asociate perfuziei au fost observate cu atezolizumab.

Viteza de perfuzare trebuie redusă sau tratamentul trebuie întrerupt la pacienții cu reacții de grad 1 sau 2. Tratamentul cu atezolizumab trebuie întrerupt definitiv la pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 3 sau 4. Pacienții cu reacții asociate perfuziei de grad 1 sau 2 pot continua tratamentul cu atezolizumab sub monitorizare atentă; poate fi luată în considerare premedicația cu antipiretic și antihistaminice.

Alte reacții adverse mediate imun: pancreatită, miocardită, nefrita, miozita, sindrom miastenic/miastenia gravis sau sindrom Guillain-Barré semnificative din punct de vedere clinic, incluzând cazuri severe și letale. În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânata și administrați corticosteroizi. Tratamentul poate fi reluat când simptomele se ameliorează până la gradul 0 sau gradul 1, într-un interval de 12 săptămâni și corticoterapia a fost redusă până la ≤ 10 mg prednison sau echivalent pe zi și pacientul este stabil. Administrarea trebuie întreruptă definitiv în cazul recurenței oricărei reacții adverse de grad 3 mediata imun și în cazul oricărei reacții adverse de grad 4, mediata imun.

VI. Prescriptori

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

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

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

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

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

I. Criterii de includere:

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

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina sau alăptare

Contraindicații relative:

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

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

III. Tratament

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doza:

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

Durata tratamentului:

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

Modificarea dozei:

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

tratamentului se va face la recomandarea medicului curant si cu aprobarea pacientului informat despre riscurile potentiale.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt prea limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Copii și adolescenți

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

Pacienți vârstnici

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

IV. Monitorizarea tratamentului

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

V. Efecte secundare

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VII. Prescriptori

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

B. Indicație terapeutică (face obiectul unui contract cost volum):

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

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

I. Criterii de includere:

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

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcină

Contraindicații relative*:

*Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

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

III. Tratament:**Doza, secvențialitatea, fazele (etapele) tratamentului:**

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

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

Evaluare pre-terapeutică:

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

Durata tratamentului:

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

Modificarea dozei:

NU se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

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

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiență hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

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

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

Statusul de performanță: Pacienții cu status de performanță ECOG > 2 au fost excluși din studiile clinice efectuate pentru indicația de NSCLC.

IV. Monitorizarea tratamentului

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

V. Efecte secundare

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VII. Prescriptori

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

3. Indicație terapeutică - Cancerul bronho-pulmonar cu celule mici (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC)

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

Exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 114 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

I. Criterii de includere:

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

II. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

Contraindicații relative*:

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

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

III. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică:

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

Doza și mod de administrare:

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

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

Durata tratamentului: până la progresia bolii, sau până când toxicitatea devine imposibil de gestionat. Tratamentul după progresia bolii (evaluata imagistic), poate fi luat în considerare la recomandarea medicului curant, dacă pacientul nu prezintă o deteriorare simptomatică semnificativă.

Modificarea dozei:

NU se recomandă reduceri ale dozei de atezolizumab.

În funcție de gradul de severitate al reacției adverse, administrarea atezolizumab trebuie amânată și trebuie administrați corticosteroizi / alt tratament considerat necesar, în funcție de tipul efectului secundar.

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

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiența renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Datele provenite de la pacienți cu insuficiență renală severă sunt limitate pentru a permite formularea unor concluzii referitoare la această grupă de pacienți. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

Insuficiența hepatică: nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Atezolizumab nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă. Administrarea tratamentului în aceste cazuri va fi decisa (recomandată) de către medicul curant și acceptată (consimțită în scris) de către pacient.

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

Pacienți vârstnici: nu este necesară ajustarea dozelor de atezolizumab la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani.

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

IV. Monitorizarea tratamentului

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

V. Efecte secundare

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

VI. Criterii de întrerupere a tratamentului

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

VII. Prescriptori

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

4. Indicație - Cancer mamar triplu negativ (face obiectul unui contract cost volum)

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

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

I. Criterii de includere:

- vârstă peste 18 ani;
- ECOG 0-1;
- Pacienți cu cancer mamar triplu negativ nerezecabil, local avansat sau metastatic, documentat histologic și imunohistochimic prin absența factorului de creștere epidermică umană 2 (HER2), a receptorului de estrogen (ER) și a receptorului de progesteron (PR);
- Pacienți cu statusul expresiei PD-L1 $\geq 1\%$.

II. Criterii de excludere:

- Pacienți care au primit anterior chimioterapie pentru boala metastatică.
- Hipersensibilitate la atezolizumab sau la oricare dintre excipienți
- Sarcina

Contraindicații relative*:

*Insuficiența hepatică severă, metastaze cerebrale active sau netratate la nivelul SNC; afecțiuni autoimune active sau în istoricul medical; pacienți cărora li s-a administrat un vaccin cu virus viu atenuat în ultimele 28 zile; pacienți cărora li s-au administrat medicamente imunosupresoare sistemice recent, hepatita cronică de etiologie virală, etc

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

III. Tratament:

Evaluare pre-terapeutică

- Evaluare imagistică prin care se arată stadiul avansat de boală
- Bilanț biologic (va fi stabilit de către medicul curant)
- Consulturi de specialitate (cardiologic, etc – vor fi stabilite de către medicul curant)

Doza și mod de administrare:

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

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

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

Durata tratamentului

Tratamentul se va administra pacienților până la progresia bolii sau până la apariția unei toxicități care devine imposibil de gestionat. Tratamentul poate fi continuat după progresia imagistică a bolii, în cazul în care nu există și progresie clinică (simptomatică).

IV. Monitorizarea tratamentului:

- Evaluare imagistică periodică – medicul curant va stabili intervalele optime pentru fiecare pacient.
- Evaluare biologică (biochimie, hematologie, etc.) - medicul curant va aprecia setul de investigații biologice necesare și periodicitatea acestora.
- Alte evaluări funcționale sau consulturi interdisciplinare în funcție de necesități - medicul curant va aprecia ce investigații complementare sunt necesare.

V. Efecte secundare

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

VI. Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu atezolizumab se oprește definitiv în următoarele situații:

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

VII. Prescriptori:

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

12. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 169 cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 169 cod (L01XE18): DCI RUXOLITINIBUM

I. Indicație:

- Mielofibroza primară (mielofibroză idiopatică cronică)
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- Mielofibroza secundară post-policitemie vera (PV) sau post-trombocitemie esențială (TE)
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 201 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- Policitemia vera (PV)
Această indicație se codifică la prescriere prin codul 200 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).

II. Criterii de includere:

Mielofibroza

Tratamentul splenomegaliei sau simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu:

- mielofibroză primară (mielofibroză idiopatică cronică),
- mielofibroza post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială.

Policitemia Vera

Tratamentul pacienților adulți cu policitemia vera care prezintă rezistență sau intoleranță la hidroxiuree.

Rezistența la hidroxiuree:

1. Tromboze sau hemoragii

sau

2. Simptome persistente legate de boala

sau

Dupa 3 luni de tratament cu HU la o doză ≥ 2 g/zi:

a. Necesitatea flebotomiei pentru a menține nivelul hematocrit $< 45\%$

sau

b. Numărul de leucocite $> 10 \times 10^9 / l$ și numărul de trombocite $> 400 \times 10^9 / l$

sau

c. Reducerea splenomegaliei $\leq 50\%$ sau eșec în obținerea dispariției simptomatologiei determinate de splenomegalie

Intoleranța la hidroxiuree

1. Toxicitate hematologică la cea mai mică doză de HU necesară pentru a obține un răspuns complet sau parțial:

a. Număr absolut de neutrofile $< 1,0 \times 10^9 / l$ sau

b. Număr de trombocite $< 100 \times 10^9 / l$ sau

c. Hemoglobină < 10 g / dl

sau

2. Toxicitate non-hematologică la orice doză de HU:

– Ulcere la nivelul membrelor inferioare sau

– Manifestări mucocutanate sau

– Simptome gastro-intestinale sau

– Pneumonită sau

– Febră

III. Criterii de excludere de la tratament:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

2. Sarcina

3. Alăptare

IV. Criterii de diagnostic:

A. Mielofibroza primară (Criterii de diagnostic conform clasificării OMS 2008):

- Criterii majore (obligatorii):

– Proliferare megacariocitară și atipie acompaniată fie de fibroză colagenică fie de fibroză reticulică

– Excluderea diagnosticului de LGC, SMD, PV și alte neoplazii mieloidă

– Evaluarea JAK2V617 sau a altor markeri clonali sau lipsa evidențierii fibrozei reactive la nivelul măduvei osoase.

- Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):

– Leucoeritoblastoză

– Creșterea nivelului seric al LDH

– Anemie

– Splenomegalie palpabilă

B. Mielofibroza secundară post Policitemia Vera (PV) și post Trombocitemie Esențială (TE)
(Conform IWG-MRT (Internațional Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment))

Post PV:

- Criterii necesare (obligatorii):
 - Diagnostic anterior de PV conform criteriilor OMS
 - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
- Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 4):
 - Anemia sau lipsa necesității flebotomiei în absența terapiei citoreductive
 - Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
 - Splenomegalie evolutivă
 - Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate > 10% în 6 luni, transpirații nocturne, febra > 37.5° de origine necunoscută

Post TE:

- Criterii necesare (obligatorii):
 - Diagnostic anterior de TE conform criteriilor OMS
 - Fibroză de măduvă osoasă de grad 2 - 3 (pe o scală 0 - 3) sau grad 3 - 4 (pe o scală 0 - 4)
- Criterii adiționale (pentru diagnostic e necesar să fie îndeplinite minim 2 criterii din 5):
 - Anemia și scăderea hemoglobinei față de nivelul bazal
 - Tablou leucoeritroblastic în sângele periferic
 - Splenomegalie evolutivă
 - Prezența a minim unul din trei simptome constituționale: pierdere în greutate, transpirații nocturne, febra de origine necunoscută
 - Valori crescute ale LDH

C. Policitemia vera (Criteriile de diagnostic pentru PV conform OMS 2016)

- Criterii majore
 - Valori ale hemoglobinei > 16,5 g/dl la bărbați sau > 16 g/dl la femei SAU o valoare a hematocritului > 49% la bărbați și > 48% la femei SAU o masă eritrocitară crescută.
 - Biopsie a măduvei osoase care să evidențieze o hipercelularitate la nivelul celor 3 linii celulare sanguine, însoțită de megacariocite mature, pleomorfe (de mărimi variabile).
 - Prezența mutației la nivelul genei JAK2V617F sau la nivelul exonului 12 al genei JAK2.
- Criteriu minor (pentru diagnostic sunt necesare 3 criterii majore sau primele 2 criterii majore și criteriul minor)
 - Nivele de eritropoietină serică sub valorile normale.

V. Tratament:

Tratamentul cu Ruxolitinib trebuie inițiat numai de către un medic cu experiență în administrarea medicamentelor antineoplazice.

Doze:

• **Mielofibroza primară / secundară:**

Doza inițială recomandată de Jakavi în mielofibroză (MF) este în funcție de numărul de trombocite (vezi Tabelul 1):

Tabelul 1 Doze inițiale în mielofibroză

Număr de trombocite	Doza inițială
Peste 200000/mm ³	20 mg oral de două ori pe zi
100000 până la 200000/mm ³	15 mg oral de două ori pe zi
75,000 până la sub 100000/mm ³	10 mg oral de două ori pe zi

Număr de trombocite	Doza inițială
50000 până la sub 75000/mm ³	5 mg oral de două ori pe zi

Ajustările dozei:

- Dozele trebuie crescute treptat pe baza profilului de eficacitate și siguranță.
- Dacă eficacitatea este considerată insuficientă și valorile hemogramei sunt adecvate, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi, până la doza maximă de 25 mg de două ori pe zi.
- Doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament și, ulterior, nu mai frecvent decât la intervale de 2 săptămâni.
- Tratamentul trebuie oprit în cazul unui număr de trombocite sub 50000/mm³ sau al unui număr absolut de neutrofile sub 500/mm³. După revenirea numărului de trombocite și neutrofile la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- Reducerea dozei trebuie avută în vedere dacă numărul de trombocite scade în timpul tratamentului conform Tabelului 2, cu scopul de a evita întreruperile dozei din cauza trombocitopeniei.

Tabelul 2 Recomandare privind dozele în trombocitopenie

Numărul de trombocite	Doză la momentul scăderii numărului de trombocite				
	25 mg De două ori pe zi	20 mg de două ori pe zi	15 mg de două ori pe zi	10 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi
Numărul de trombocite	Doză nouă				
100000 până la <125000/mm ³	20 mg de două ori pe zi	15 mg de două ori pe zi	Nu se modifică doza.	Nu se modifică doza.	Nu se modifică doza.
75000 până la <100000/mm ³	10 mg de două ori pe zi	10 mg de două ori pe zi	10 mg de două ori pe zi	Nu se modifică doza.	Nu se modifică doza.
50000 până la <75000/mm ³	5 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi	5 mg de două ori pe zi	Nu se modifică doza.
Sub 50000/mm ³	Se oprește tratamentul	Se oprește tratamentul	Se oprește tratamentul	Se oprește tratamentul	Se oprește tratamentul

Insuficiența renală:

- La pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), doza inițială recomandată pe baza numărului de trombocite la pacienții cu MF va fi redusă cu aproximativ 50% și administrată de două ori pe zi.
- Doza inițială la pacienții cu MF și boală renală în stadiu terminal (BRST), care efectuează hemodializă, este de o doză unică de 15- 20 mg sau două doze a câte 10 mg administrate la interval de 12 ore, care vor fi administrate postdializă și numai în ziua efectuării acesteia.
 - doza unică de 15 mg este recomandată pentru pacienții cu MF și număr de trombocite între 100000/mm³ și 200000/mm³ .
 - doză unică de 20 mg sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore se recomandă pentru pacienții cu MF și număr de trombocite >200000/mm³ .
 - dozele următoare (doză unică sau două doze de 10 mg administrate la interval de 12 ore) trebuie să fie administrate numai în zilele în care se efectuează hemodializă, după fiecare ședință de dializă.

Insuficiența hepatică:

- La pacienții cu orice grad de insuficiență hepatică, doza inițială recomandată în funcție de numărul de trombocite trebuie redusă cu aproximativ 50% și va fi administrată de două ori pe zi. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității.

• Policitemia vera (PV)

Doza inițială recomandată de ruxolitinib în tratarea PV este de 10 mg administrată oral, de două ori pe zi.

Ajustările dozei:

- scăderea dozei trebuie avută în vedere dacă valoarea hemoglobinei scade sub valoarea de 12 g/dl și este recomandată dacă aceasta scade sub valoarea de 10 g/dl.
- tratamentul trebuie oprit în cazul în care valoarea hemoglobinei este sub 8 g/dl; după revenirea parametrilor sanguini la valori situate peste aceste valori, se poate relua administrarea dozei la 5 mg de două ori pe zi și, treptat, se poate crește doza, cu monitorizarea atentă a hemogramei, inclusiv numărarea separată a leucocitelor.
- dacă eficacitatea este considerată insuficientă, iar valorile hemogramei sunt adecvate, dozele pot fi crescute cu maximum 5 mg de două ori pe zi, până la doza maximă de 25 mg de două ori pe zi
- doza inițială nu trebuie crescută în primele patru săptămâni de tratament, iar ulterior nu mai frecvent decât la intervale de minimum 2 săptămâni.

Insuficiența renală:

Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și insuficiență renală severă este de 5 mg de două ori pe zi.

- Doza inițială recomandată pentru pacienții cu PV și boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează hemodializă constă într-o doză unică de 10 mg sau două doze

Insuficiența hepatică:

- La pacienții cu orice insuficiență hepatică, doza inițială de Ruxolitinib trebuie redusă cu aproximativ 50%. Dozele următoare trebuie ajustate pe baza monitorizării atente a siguranței și eficacității medicamentului

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât raportul risc - beneficiu rămâne pozitiv.

Mod de administrare.

Ruxolitinib se administrează pe cale orală, cu sau fără alimente. Dacă se omite o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară, ci să-și administreze doza următoare așa cum este prescrisă.

VI. Monitorizarea tratamentului:

- înainte de inițierea tratamentului cu Ruxolitinib, trebuie efectuată o hemogramă completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor).
- hemograma completă (inclusiv numărarea separată a leucocitelor) trebuie efectuată la fiecare 2 - 4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Ruxolitinib, apoi conform indicațiilor clinice.
- monitorizarea lipidelor (tratamentul a fost asociat cu creșteri ale valorilor lipidelor, inclusiv colesterol total, colesterol lipoproteină cu densitate înaltă (HDL), colesterol lipoproteină cu densitate mică (LDL) și trigliceride).
- examinarea cutanată periodică la pacienții care prezintă un risc crescut de neoplazie cutanată (au fost raportate neoplazii cutanate non-melanice (NCNM), inclusiv carcinom cu celule bazale, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cu celule Merkel, la pacienții tratați cu ruxolitinib; celor mai mulți dintre acești pacienți li s-a administrat tratament prelungit cu hidroxiuree și au avut antecedente de NCNM sau leziuni cutanate premaligne fara a putea fi stabilită o relație cauzală cu administrarea ruxolitinib.

- monitorizare neuro-psihiatrică (semne cognitive, neurologice sau psihiatrice sugestive de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP))

VII. Criterii de întrerupere a tratamentului:

- tratamentul trebuie întrerupt după 6 luni dacă nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor de la începerea tratamentului.
- tratamentul cu ruxolitinib va fi întrerupt definitiv la pacienții care au demonstrat un anumit grad de ameliorare clinică dacă mențin o creștere a lungimii splinei de 40% comparativ cu dimensiunea inițială (echivalentul, în mare, al unei creșteri de 25% a volumului splinei) și nu mai prezintă o ameliorare vizibilă a simptomelor aferente bolii.
- intoleranța la tratament

VIII. Prescriptori:

1. Inițierea se face de către medicii din specialitățile hematologie (sau oncologie medicală, după caz)
2. Continuarea tratamentului se face de către medicul hematolog sau oncolog, după caz sau pe baza scrisorii medicale de către medicii desemnați.”

13. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 174 cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 174 cod (L01XE26): DCI CABOZANTINIBUM

1. Carcinomul cu celule renale (CCR)

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

CABOZANTINIB este indicat în tratamentul carcinomului celular renal (CCR) în stadiu avansat, la adulți care au urmat anterior o terapie țintită asupra factorului de creștere al endoteliului vascular (FCEV).

II. Criterii pentru includerea unui pacient in tratament

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

- Vârsta ≥ 18 ani
- Diagnostic de carcinom – orice tip cu excepția celor uroteliale
- Tratament anterior specific (inclusiv ICI - inhibitorii punctelor de control immune – "imunoterapie"), din care cel puțin o linie reprezentată de TKI anti VEGF (Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib sau Axitinib)
- Progresia bolii, în timpul sau după cel puțin un regim de tratament anterior specific pentru carcinomul renal
- Efecte adverse intolerabile la terapia anterioară (tratament anterior întrerupt definitiv datorită toxicității)
- Status de performanță ECOG – 0, 1 sau 2
- Funcție hematologică, renală și hepatică adecvate (în opinia medicului curant).

CRITERII DE EXCLUDERE

- Pacienți cu status de performanță > 2
- Tratament anterior cu Everolimus, alt inhibitor al căilor TORC/PI3k/ART sau pacienți care au beneficiat anterior de tratament cu cabozantinib și au prezentat progresie sau toxicitate
- Pacienți cu funcție biologică alterată (în opinia medicului curant)
- Pacienți cu afecțiuni gastro-intestinale cunoscute, ce afectează absorbția medicamentului pe cale orală
- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

III. Tratament și mod de administrare

Pentru CCR doza recomandată de CABOZANTINIB este de 60 mg o dată pe zi. Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil.

CABOZANTINIB este pentru administrare orală. Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie să fie zdrobite. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea CABOZANTINIB.

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de CABOZANTINIB. Atunci când este necesară reducerea dozei, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinib în caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

IV. Monitorizarea tratamentului:

INAINTE DE INITIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară, transaminaze serice (GOT, GPT)
- Alte analize de biochimie (creatinină; uree; glicemie; proteine serice; fosfataza alcalină)
- Examen sumar de urină / efectuarea de bandelete pentru determinarea proteinuriei

- Evaluare cardiologica (inclusiv EKG si ecocardiografie)
- Evaluare imagistica (ex CT torace, abdomen si pelvis; +/- scintigrafie osoasa – daca nu au fost efectuate in ultimele 3 luni);

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

- **Eșecul tratamentului** (pacientii cu progresie radiologica / deteriorare clinica)
- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Dorința pacientului** de a intrerupe tratamentul

VI. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece majoritatea evenimentelor se pot manifesta precoce în cursul tratamentului, medicul trebuie să monitorizeze cu atenție pacientul pe durata primelor opt săptămâni de tratament, pentru a stabili dacă sunt necesare modificări ale dozei. În general, evenimentele care au un debut precoce includ hipocalcemia, hipokaliemia, trombocitopenia, hipertensiunea arterială, sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP), proteinuria și evenimentele gastro-intestinale (GI) (dureri abdominale, inflamații ale mucoaselor, constipație, diaree, vărsături).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinibului la persoanelevârstnice (cu vârsta ≥ 65 ani).

Pacienți cu insuficiență renală

Cabozantinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinibul nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, nu este necesară ajustarea dozei. Deoarece pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child Pugh B) sunt disponibile doar date limitate, nu se pot face recomandări cu privire la doze pentru acești pacienți. Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la acești pacienți.

Pacienți cu insuficiență cardiacă

Datele provenite de la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt limitate. Nu se pot face recomandări specifice privind dozele.

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepție

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande evitarea sarcinii pe perioada tratamentului cu cabozantinib. De asemenea, partenerile pacienților de sex masculin tratați cu cabozantinib trebuie să evite să rămână gravide. Pacienții de sex masculin și feminin, precum și partenerii acestora, trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Sarcina

Nu s-au efectuat studii la femeile gravide care au utilizat cabozantinib. Studiile la animale au evidențiat efecte embrio-fetale și teratogene. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Cabozantinibul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament cu cabozantinib.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă cabozantinibul și/ sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Din cauza efectelor dăunătoare potențiale asupra sugarului, mamele trebuie să întrerupă alăptarea în timpul tratamentului cu cabozantinib și timp de cel puțin 4 luni după încheierea terapiei.

Fertilitate

Nu există date privind fertilitatea la om.

VII. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

2. Carcinomul Hepatocelular (CHC)

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

Cabozantinib este indicat ca monoterapie pentru tratamentul carcinomului hepatocelular (CHC) la adulții care au fost tratați anterior cu sorafenib.

Această indicație se codifică la prescriere prin codul 102 (conform clasificării internaționale a bolilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală.

II. Criterii pentru includerea unui pacient în tratament

CRITERII DE INCLUDERE IN TRATAMENT

- Vârsta ≥ 18 ani
- Carcinom hepatocelular în stadiu avansat sau nerezecabil
- Tratament anterior cu Sorafenib
- Progresie după cel puțin un tratament sistemic anterior pentru CHC
- Funcție hepatică conservată (în opinia medicului curant)
- Parametri hematologici, hepatici, renali și de coagulare adecvați (în opinia medicului curant)
- Scor Child-Pugh A
- Status de performanță ECOG – 0, 1

CRITERII DE EXCLUDERE

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C)
- Terapie anterioară cu Cabozantinib

III. Tratament și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de Cabozantinib este de 60 mg o dată pe zi.

Tratamentul trebuie continuat până când pacientul nu mai beneficiază din punct de vedere clinic în urma terapiei sau până când toxicitatea atinge un nivel inacceptabil. Pacienții trebuie instruiți să nu consume alimente cu cel puțin 2 ore înainte de și timp de o oră după administrarea Cabozantinib.

În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză.

Ajustări ale dozelor

Abordarea reacțiilor adverse suspectate la medicament poate necesita întreruperea temporară a tratamentului și/sau reducerea dozei de Cabozantinib. Atunci când este necesară reducerea dozei în monoterapie, se recomandă scăderea până la o doză de 40 mg pe zi, iar apoi până la 20 mg pe zi. În cazul în care un pacient omite o doză, doza omisă nu trebuie luată dacă au rămas mai puțin de 12 ore până la următoarea doză

Modificările recomandate ale dozei de Cabozantinib în caz de apariție a reacțiilor adverse – se găsesc în RCP-ul produsului (rezumatul caracteristicilor produsului).

Insuficiența hepatică

Nu există experiență clinică la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child Pugh C), astfel încât cabozantinib nu este recomandat la acești pacienți.

Insuficiență renală

Cabozantinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cabozantinib nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Nu este recomandată nicio ajustare specifică a dozei pentru utilizarea cabozantinib la pacienții vârstnici (cu vârsta ≥ 65 ani).

IV. Monitorizarea tratamentului

ÎNAINTE DE ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI:

- Hemoleucograma cu formula leucocitară
- Alte analize de biochimie (creatinina, uree, ionograma serică, INR, TGO, TGP, bilirubina totală)

Răspunsul terapeutic se va evalua prin metode imagistice, iar în caz de progresie a bolii se va întrerupe tratamentul.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului

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

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

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

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

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

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Leucemie limfatică cronică (LLC)
- Limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)

- Limfom non-hodgkin cu celule de mantă (LCM) recidivant sau refractar.
- Macroglobulinemia Waldenstrom (MW) (limfomul limfoplasmocitic secretor de IgM)

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENT

- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Leucemie limfatică cronică (LLC) sau limfom limfocitic cu celule B mici (SLL)
 - ca tratament de primă linie - în monoterapie sau în asociere cu Obinutuzumab sau Rituximab
 - pacienți care au primit anterior cel puțin o linie de tratament - în monoterapie
 - în asociere cu bendamustina și rituximab (BR) la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară.
 - boala activă: minim 1 criteriu IWCLL îndeplinit
- 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
- pacienții adulți (peste 18 ani) cu Macroglobulinemie Waldenstrom
 - care nu sunt eligibili pentru chimio-imunoterapie - ca terapie de linia întâi, în monoterapie.
 - cărora li s-a administrat cel puțin o terapie anterioară - în monoterapie
 - în asociere cu Rituximab (toate liniile)
- diagnostic confirmat de LLC/SLL/LCM/MW (prin imunofenotipare prin citometrie în flux sau examen histopatologic cu imunohistochimie; electroforeza proteinelor serice cu imunelectroforeză și dozări)

III. CRITERII DE EXCLUDERE

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

IV. TRATAMENT:

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

Doze

- Pentru LLC sau SLL doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
- Pentru LCM doza de ibrutinib recomandată este de 560 mg (1 comprimat filmat de 560 mg sau 4 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral
- Pentru MW doza de ibrutinib recomandată este de 420 mg (1 comprimat filmat de 420 mg sau 3 capsule de 140 mg) o dată pe zi, administrate oral

Medicamente asociate

- **Pentru tratamentul asociat cu R în LLC prima linie**
 - Rituximab 50 mg/m² IV, ziua 1, ciclul 2, apoi 325 mg/m² IV, ziua 2, ciclu 2 urmat de Rituximab 500 mg/m² IV, ziua 1, ciclurile 3-7
- **Pentru tratamentul asociat cu R în MW**
 - Rituximab administrat săptămânal în doză de 375 mg/m² timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 1-4**) urmat de o a doua cură de rituximab administrat

săptămânal timp de 4 săptămâni consecutive (**săptămânile 17-20**) la un interval de 3 luni

• **Pentru tratamentul asociat cu BR:**

- Doza de bendamustină este de 70 mg/m² administrată prin perfuzie IV timp de 30 de minute în Ciclul 1, Zilele 2 și 3, și în Ciclurile 2-6, în Zilele 1 și 2 timp de până la 6 cicluri.
- Rituximab este administrat la o doză de 375 mg/m², în primul ciclu, Ziua 1, și la o doză de 500 mg/m² în Ciclurile 2 până la 6, în Ziua .

• **Pentru tratamentul asociat cu obinutuzumab:**

- Doza de obinutuzumab este de 1000 mg de obinutuzumab în Zilele 1, 8 și 15 din primul ciclu, urmat de tratament în prima zi a următoarelor 5 cicluri (în total 6 cicluri, fiecare având 28 de zile). Prima doză de obinutuzumab a fost împărțită între ziua 1 (100 mg) și ziua 2 (900 mg)

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

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 mesteca. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă și nu trebuie sparte sau mestecate. NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.

Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- Sarcină
- La pacienții tratați cu ibrutinib este contraindicată utilizarea preparatelor pe bază de plante ce conțin sunătoare

Ajustarea dozelor

- tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru oricare toxicitate non-hematologică grd > 3, neutropenie grd > 3 cu infecție sau febră sau toxicitate hematologică grd. 4.
- după rezolvarea completă sau reducerea toxicității la grd 1, tratamentul se reia cu aceeași doză; dacă toxicitatea reapare, la reluarea tratamentului doza se reduce cu 140 mg/zi; dacă este nevoie, doza zilnică se mai poate reduce cu încă 140 mg/zi;
- dacă toxicitatea persistă sau reapare după 2 reduceri de doză, se renunță la tratamentul cu ibrutinib.
- pentru pacienții vârstnici nu este necesară ajustarea dozei.
- insuficiența renală - nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiența renală; la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) 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) doza 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

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

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

Perioada de tratament.

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

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

Se recomandă monitorizarea atentă pentru orice semne sau simptome de toxicitate hematologică (febra și infecții, sangerare, sdr. de leucostaza) sau non-hematologică.

Se recomandă monitorizarea hemogramei, funcției hepatice, renale, electrolitilor, EKG; efectuarea inițial și apoi monitorizare periodică sau la aprecierea medicului.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția febrei, neutropeniei și infecțiilor și trebuie instituită terapia antiinfecțioasă adecvată, după caz.

La pacienții cu factori de risc cardiac, hipertensiune arterială, infecții acute și antecedente de fibrilație atrială se recomandă monitorizarea clinică periodică a pacienților pentru fibrilație atrială. Pacienții care dezvoltă simptome de aritmii sau dispnee nou instalată trebuie evaluați clinic și EKG.

Se recomandă monitorizarea cu atenție a pacienților care prezintă volum tumoral crescut înainte de tratament și luarea măsurilor corespunzătoare pentru sindromul de liza tumorală.

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția cancerului cutanat de tip non-melanom. Monitorizare pentru simptome pulmonare sugestive de boala pulmonară interstitală.

VI. CRITERII DE EVALUARE A RĂSPUNSULUI LA TRATAMENT

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

- Eficiența tratamentului cu ibrutinib în MW se apreciază conform ghidului IWWM (International Workshops on Waldenström Macroglobulinemia)

VII. CRITERII DE ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI

Tratamentul cu ibrutinib se întrerupe:

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

Particularități:

Limfocitoza ca efect farmacodinamic

- după inițierea tratamentului, la aproximativ trei sferturi dintre pacienții cu LLC / SLL tratați cu ibrutinib, s-a observat o creștere reversibilă a numărului de limfocite (de exemplu o creștere de $\geq 50\%$ față de valoarea inițială și un număr absolut $> 5000/\text{mmc}$), deseori asociată cu reducerea limfadenopatiei.
- această limfocitoză observată reprezintă un efect farmacodinamic și NU trebuie considerată boală progresivă, în absența altor constatări clinice.
- apare de obicei în primele câteva săptămâni de tratament cu ibrutinib (durata mediană de timp 1,1 săptămâni) și de obicei dispare într-un interval median de timp de 18,7 săptămâni la pacienții cu LLC.

VIII. ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE:

- Ibrutinib NU trebuie administrat cu suc de grapefruit sau portocale de Sevilla.
- Warfarina sau alți antagoniști ai vitaminei K - NU trebuie administrați concomitent cu ibrutinib. Trebuie evitate suplimentele cum ar fi uleiul de pește și preparatele cu vitamina E.
- Tratamentul cu ibrutinib trebuie întrerupt pentru un interval minim de 3 - 7 zile pre- și post-operator în funcție de tipul intervenției chirurgicale și riscul de sângerare.
- În caz de leucostază trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu ibrutinib.
- În prezența semnelor de boală pulmonară interstițială (BPI) se întrerupe tratamentul cu ibrutinib și se administrează tratament specific; dacă simptomatologia persistă se vor lua în considerare riscurile și beneficiile tratamentului cu ibrutinib și în cazul continuării tratamentului se vor respecta ghidurile de modificare a dozelor.
- La pacienții cu fibrilație atrială cu risc crescut de evenimente tromboembolice la care alternativele terapeutice pentru ibrutinib nu sunt adecvate se va avea în vedere administrarea unui tratament anticoagulant strict controlat.
- La pacienții cu fibrilație atrială preexistentă ce necesită terapie anticoagulantă se vor lua în considerare alternative terapeutice la ibrutinib.
- La pacienții cu risc de scurtare suplimentară a intervalului QT (ex: sindrom de QT scurt congenital sau existent acestui sindrom în antecedentele familiale) prescrierea ibrutinib trebuie făcută cu multă precauție și monitorizare atentă.

- În timpul tratamentului cu ibrutinib femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze mijloace de contracepție.
- alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ibrutinib
- risc de reactivare a hepatitei VHB+; se recomandă:
 - testare pentru infecție VHB înaintea începerii tratamentului;
 - la pacienții cu serologie pozitivă VHB decizia începerii tratamentului se ia împreună cu un medic specialist în boli hepatice
- monitorizare atentă a purtătorilor de VHB, împreună cu un medic expert în boală hepatică, pentru depistarea precoce a semnelor și simptomelor infecției active cu VHB, pe toată durata tratamentului și apoi timp de mai multe luni după încheierea acestuia.

IX. PRESCRIPTORI

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

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

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

1. Indicația terapeutică - Carcinom ovarian

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

2.a. tratament de întreținere (monoterapie) la paciente adulte cu carcinom ovarian epitelial de grad înalt, neoplazie de trompă uterină sau neoplazie peritoneală primară în stadiu avansat (stadiile FIGO III și IV) cu mutație BRCA1/2 (germinală și/sau somatică), care prezintă răspuns (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie.

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

I. Criterii de includere:

- a. Vârsta peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- c. diagnostic de carcinom ovarian epitelial de grad înalt inclusiv neoplazie de trompă uterină și neoplazie peritoneală primară
- d. stadiile III sau IV de boală conform clasificării FIGO
- e. mutația BRCA (germinală și/sau somatică) prezentă **în cazul răspunsului (complet sau parțial) după finalizarea chimioterapiei pe bază de platină în prima linie. (indicația 2a)**

- f. confirmarea statusului DRO pozitiv, definit fie prin mutație patogenă sau potențial patogenă BRCA1/2 și/sau instabilitate genomică pentru tratamentul de întreținere în asociere cu bevacizumab (indicația 2b)
- g. boală sensibilă la sărurile de platină-in caz de recidivă (indicația 1)
- h. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapeutic pe bază de platina (indicațiile 1 și 2a) - criteriile RECIST sau GCIG (CA125)
- i. obținerea unui răspuns terapeutic (complet sau parțial) după administrarea regimului chimioterapeutic pe bază de platina în combinație cu bevacizumab (indicația 2b) - criteriile RECIST sau GCIG (CA125)
- j. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei antineoplazice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib)
- b. sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută
- c. tratament anterior cu inhibitori PARP – dacă s-a instalat lipsa de răspuns la aceștia
- d. efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paliativ), în ultimele 2 săptămâni
- e. metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice)
- f. intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni
- g. infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau
 - b. alte afecțiuni cardiace necontrolate
- a. hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți
- b. sarcină sau alăptare

III. Durata tratamentului:

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

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

IV. Forma de administrare:

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

- în monoterapie
- sau în asociere cu bevacizumab

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

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

V. Monitorizare:

- a. imagistic prin examen CT/RMN
- b. hemoleucograma – lunar

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

- a. utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A

- b. insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min)
- c. status de performanță ECOG 2-4
- d. persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE)

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.

2. Indicatia terapeutică – Neoplasm mamar (face obiectul unui contract cost-volum)

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

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

I. Criterii de includere:

- a. Vârstă peste 18 ani;
- b. ECOG 0-2; ECOG 2-4 pentru situațiile particulare în care beneficiul depășește riscul.
- c. Neoplasm mamar la pacienții tratați anterior cu antraciclina și taxan în context (neo)adjuvant sau metastatic, cu excepția situației în care pacienții nu aveau indicație pentru aceste tratamente.
- d. Stadiu local avansat sau metastatic.
- e. Status triplu negativ (HR-/HER2-).
- f. Mutație germinală a genei BRCA1/2, prezentă.
- g. Probe biologice care să permită administrarea medicamentului în condiții de siguranță.

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

II. Criterii de excludere/întrerupere:

- a. Persistența toxicităților de grad ≥ 2 CTCAE induse de administrarea precedentă a terapiei oncologice (cu excepția alopeciei sau a altor efecte secundare considerate a nu influența calitatea de viață, prognosticul afecțiunii sau răspunsul la tratamentul cu olaparib).
- b. Sindrom mielodisplazic sau leucemie mieloidă acută.
- c. Efectuarea radioterapiei (cu excepția celei efectuate în scop paleativ), în ultimele 2 săptămâni
- d. Metastaze cerebrale necontrolate terapeutic (simptomatice).
- e. Intervenție chirurgicală majoră în ultimele două săptămâni.
- f. Infarct miocardic acut, angină instabilă, aritmii ventriculare necontrolate, în ultimele 3 luni sau alte afecțiuni cardiace necontrolate.
- g. Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare din excipienți.
- h. Sarcină sau alăptare.

III. Durata tratamentului:

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

IV. Forma de administrare:

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

V. Monitorizare:

- a. imagistic prin examen CT/RMN.
- b. hemoleucograma – lunar.

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

- a. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici și moderați ai izoenzimei CYP3A.
- b. Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).
- c. Status de performanță ECOG 2-4.
- d. Persistența toxicității hematologice cauzate de tratamentul citotoxic anterior (valorile hemoglobinei, trombocitelor și neutrofilelor de grad > 1 CTCAE).

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.”

16. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 192 cod (L01XX71): DCI TISAGENLECLEUCEL

1. Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B**I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:**

- Leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare.

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți tineri, cu vârsta cuprinsă până la 25 ani inclusiv, cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu celule B, refractara, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau recăderi ulterioare;

Nota. La pacienții cu vârsta sub 3 ani includerea în tratament se va realiza numai după o atentă analiză beneficiu-risc

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

IV. TRATAMENT

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapia trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență pentru fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore;
- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3-4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singură dată.
- Tratamentul va fi inițiat după obținerea consimțământului informat al pacientului/apartinătorilor acestuia.

Doze

Doze la pacienții copii și adolescenți și la pacienții adulți tineri, cu LAL cu celulă de tip B

- Pentru pacienții cu o greutate corporală de 50 kg și sub: 0,2 până la $5,0 \times 10^6$ celule T CAR viabile/kg corp;
- Pentru pacienții cu o greutate corporală de peste 50 kg: 0,1 până la $2,5 \times 10^8$ celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤ 1000 celule/ μ l.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este > 1000 celule/ μ l, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

LAL cu celulă de tip B

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (30 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 4 zile) și ciclofosamidă (500 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidei sau a demonstrat o stare chimiorefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Citarabină (500 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile) și etoposid (150 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de citarabină).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤ 1000 celule/ μ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament

antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice;
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe pungă(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Administrare

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, pungea de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤ 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricăroră dintre afecțiunile de mai jos:

- Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;
- Infecție activă necontrolată;
- Boală activă grefă-contra-gazdă (GVHD);
- Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleție.
- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.
- În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
- La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca remisie completă (CR) sau, remisie completă cu hemograma incompletă (CRi)
 - Remisia completă (CR) este definită ca <5% blasti în maduva osoasă, fără dovezi de boala extramedulară și recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic (trombocite > 100000/μl și număr absolut de neutrofile > 1000/μl) fără transfuzie sanguină
 - Remisie completă cu recuperare hematologică incompletă (CRi) este definită ca <5% blasti în maduva osoasă, fără dovezi de boala extramedulară și fără recuperare completă a valorilor hematologice din sângele periferic, cu sau fără transfuzie sanguină (trombocite < 100 000/μl și număr absolut de neutrofile < 1000/μl)
- Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin examenul sangelui periferic și al măduvei osoase, examen SNC, examen fizic și al lichidului cefalorahidian) se va efectua lunar în primele 6 luni după administrare, ulterior la fiecare 3 luni timp de până la 2 ani și apoi la fiecare 6 luni timp de până la 5 ani
- Sindromul de eliberare de citokine
 - Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
 - Factorii de risc sunt: încărcătură tumorală accentuată pre-perfuzare, încărcătură tumorală necontrolată sau accelerată după chimioterapia de limfodepleție, infecție activă și debut prematur al febrei sau sindromului de eliberare de citokine după perfuzarea tisagenlecleucel.
 - În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore.

- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

Severitatea sindromului de eliberare de citokine	Tratament
Sindrom prodromal: Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie	Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică.
Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome: - Febră mare - Hipoxie - Hipotensiune arterială ușoară	Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.
Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome: - Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare - Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice - Deteriorare rapidă a stării clinice	<ul style="list-style-type: none"> • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) <p>Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.</p> <p>Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.</p> <p>Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.

- Reacții adverse de natură neurologică
 - Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale.
 - Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 8 zile în LAL cu celula B. Timpul median până la rezolvare a fost de 7 zile pentru LAL cu celula B.
- Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.

- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.
- Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea imunoglobulinei în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard.
- Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.
- Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.
- Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.
- Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.
- Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.
- Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.
- Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.
- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie și se administrează de către medicii din specialitățile hematologie și onco hematologie pediatrică din centrele calificate pentru administrarea tisagenlecleucel după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia De Terapii Celulare a MS.

2. Limfom difuz cu celulă mare de tip B (DLBCL)

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

- Limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL)

II. CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienții adulți cu limfom difuz, cu celulă mare de tip B, recidivant sau refractar (DLBCL), după două sau mai multe linii de terapie sistemică.

III. CONTRAINDICAȚII:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Trebuie avute în vedere contraindicațiile privind chimioterapia de limfodepleție.

IV. TRATAMENT

- Tisagenlecleucel trebuie administrat într-un centru calificat de tratament;
- Terapie trebuie inițiată sub îndrumarea și supervizarea unui cadru medical experimentat în tratarea neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea medicamentului și monitorizarea pacienților tratați cu tisagenlecleucel;
- Înainte de administrarea perfuziei, trebuie să fie disponibil tocilizumab și echipament de urgență per fiecare pacient pentru eventualitatea apariției sindromului de eliberare de citokine. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore;
- Tisagenlecleucel este destinat exclusiv utilizării autologe;
- De regulă, fabricarea și eliberarea tisagenlecleucel durează 3-4 săptămâni.
- Tisagenlecleucel se administrează o singura dată.
- Tratamentul va fi inițiat după obținerea consimțământului informat al pacientului.

Doze

Doze la pacienții adulți cu DLBCL

- 0,6 până la 6×10^8 celule T CAR viabile (fără a fi în funcție de greutatea corporală).

Condiții premergătoare tratamentului (chimioterapie de limfodepleție)

Se recomandă administrarea chimioterapiei de limfodepleție înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel dacă, în intervalul de o săptămână de dinaintea administrării perfuziei, numărul de leucocite nu este ≤ 1000 celule/ μ l.

Se recomandă perfuzarea tisagenlecleucel la 2 până la 14 zile de la finalizarea chimioterapiei de limfodepleție. Disponibilitatea tisagenlecleucel trebuie confirmată înainte de începerea regimului de limfodepleție. Dacă există o întârziere de peste 4 săptămâni între finalizarea chimioterapiei de limfodepleție și perfuzare și dacă numărul de leucocite este > 1000 celule/ μ l, atunci pacientului trebuie să i se administreze din nou chimioterapie de limfodepleție înainte de a i se administra tisagenlecleucel.

DLBCL

Regimul recomandat de chimioterapie de limfodepleție este:

- Fludarabină (25 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile) și ciclofosamidă (250 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 3 zile, începând din ziua administrării primei doze de fludarabină).

În cazul în care pacientul a prezentat anterior cistită hemoragică de gradul 4 la administrarea ciclofosfamidă sau a demonstrat o stare chimoirefractară în urma unui regim care a conținut ciclofosamidă, administrat cu scurt timp înaintea chimioterapiei de limfodepleție, atunci trebuie utilizată următoarea schemă:

- Bendamustină (90 mg/m^2 intravenos, zilnic, timp de 2 zile).

Chimioterapia de limfodepleție poate fi omisă dacă leucograma pacientului indică ≤ 1000 celule/ μ l cu 1 săptămână înainte de perfuzarea tisagenlecleucel.

Tratament premergător

Pentru a reduce la minimum posibilele reacții acute asociate perfuziei, se recomandă ca pacienților să li se administreze tratament prealabil cu paracetamol și difenhidramină sau un alt medicament antihistaminic H1 cu aproximativ 30 până la 60 minute înainte de perfuzia tisagenlecleucel. Nu trebuie utilizați corticosteroizi decât în caz de urgență cu potențial letal.

Monitorizare după perfuzare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic, în primele 10 zile de la perfuzare, pentru a se identifica semne și simptome ale unui posibil sindrom de eliberare de citokine, evenimente neurologice și alte toxicități. Trebuie avută în vedere spitalizarea pacientului în primele 10 zile după perfuzare și la apariția primelor semne/simptome ale sindromului de eliberare de citokine și/sau ale evenimentelor neurologice.
- După primele 10 zile de la perfuzare, pacientul trebuie monitorizat la latitudinea medicului
- Pacienții trebuie sfătuiți să rămână în proximitatea (la o distanță de maximum 2 ore) centrului calificat de tratament timp de minimum 4 săptămâni după perfuzare.

Mod de administrare

Tisagenlecleucel este numai pentru administrare intravenoasă.

Măsuri de precauție de avut în vedere înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic. Cadrele medicale care manipulează tisagenlecleucel trebuie să ia măsuri adecvate de precauție (să poarte mănuși și ochelari de protecție) pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase, asemănător oricărui material de origine umană.

Pregătirea pentru administrarea perfuziei

Înainte de perfuzarea tisagenlecleucel, trebuie să se confirme faptul că identitatea pacientului corespunde informațiilor unice, esențiale, ale pacientului de pe pungă(ile) de perfuzare.

Decongelarea tisagenlecleucel și administrarea perfuziei trebuie sincronizate. Momentul de începere a perfuzării trebuie confirmat în avans și ajustat în funcție de decongelare astfel încât tisagenlecleucel să fie gata de administrare prin perfuzare atunci când pacientul este pregătit. Odată decongelat și ajuns la temperatura ambientală (20°C-25°C), tisagenlecleucel trebuie perfuzat în decurs de 30 minute pentru a menține nivelul maxim de viabilitate a medicamentului, inclusiv orice întrerupere pe durata perfuzării.

Administrare

Tisagenlecleucel trebuie administrat prin perfuzare intravenoasă, printr-o tubulatură fără latex pentru administrare intravenoasă, fără filtru de depleție leucocitară, la aproximativ 10 până la 20 ml pe minut, prin curgere gravitațională. Trebuie perfuzat conținutul integral al pungii(ilor) de perfuzare. Pentru pregătirea tubulaturii, trebuie utilizată soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) pentru injectare înainte de administrarea perfuziei și pentru clătire după administrarea acesteia. După perfuzarea volumului complet de tisagenlecleucel, punga de perfuzare trebuie clătită cu 10 până la 30 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), prin clătire inversă pentru a asigura perfuzarea a cât mai multe celule la pacient.

Dacă volumul de tisagenlecleucel care va fi administrat este ≤ 20 ml, se poate utiliza injectarea rapidă intravenos ca metodă alternativă de administrare.

V. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI SI PRECAUTII:

- Pentru a asigura trasabilitatea, numele produsului, numărul lotului și numele pacientului tratat trebuie păstrate pentru o perioadă de 30 ani.
- Nu trebuie efectuată perfuzarea decât după rezolvarea oricăroră dintre afecțiunile de mai jos.
 - Reacții adverse grave nerezolvate (mai ales reacții pulmonare, cardiace sau hipotensiune arterială) determinate de chimioterapii anterioare;

- Infecție activă necontrolată;
 - Boală activă grevă-contra-gazdă (GVHD);
 - Agravare clinică semnificativă a leucemiei după chimioterapia de limfodepleție.
- Trebuie asigurat tratament adecvat profilactic și terapeutic împotriva infecțiilor. Trebuie asigurată rezolvarea completă a oricăror infecții existente.
 - În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și tratată în mod corespunzător cu antibiotice cu spectru larg, lichide și alte măsuri de susținere, după cum este indicat din punct de vedere medical.
 - Pacienții tratați cu tisagenlecleucel nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi sau celule.
 - La 3 luni de la perfuzare se va evalua răspunsul la tratament definit ca răspuns complet sau răspuns parțial; pacienții cu răspuns parțial se reevaluează la 6 luni de la perfuzare în vederea confirmării/infirării obținerii răspunsului complet
 - Monitorizarea răspunsului la tratament al pacienților după administrarea tisagenlecleucel (prin metode imagistice, examen fizic, biopsie de maduva osoasă, evaluarea simptomelor de tip B) se va efectua în ziua 28 apoi în lunile 3, 6, 9, 12, 18 și 24 iar ulterior la fiecare 12 luni timp de până la 5 ani
 - Sindromul de eliberare de citokine
 - Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome ale sindromului de eliberare de citokine ce pot include: febră crescută, rigiditate, mialgie, artralgie, greață, vărsături, diaree, diaforeză, erupții cutanate tranzitorii, anorexie, fatigabilitate, cefalee, hipotensiune arterială, dispnee, tahipnee, hipoxie, insuficiență cardiacă și aritmie, insuficiență renală și insuficiență hepatică, însoțită de valori crescute ale aspartat aminotransferazei (AST), valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) sau valori crescute ale bilirubinei totale; În unele cazuri, pot apărea coagulare intravasculară diseminată (DIC), cu niveluri scăzute de fibrinogen, sindromul scurgerilor la nivelul capilarelor (CLS), sindromul activării macrofagelor (MAS) și limfohistiocitoză hemofagocitică (HLH) în contextul sindromului de eliberare de citokine.
 - Încărcătura tumorală accentuată anterior perfuzării tisagenlecleucel a fost identificată ca factor de risc pentru dezvoltarea sindromului de eliberare de citokine sever la pacienți adulți cu DLBCL.
 - În aproape toate cazurile, apariția sindromului de eliberare de citokine a avut loc între 1 până la 10 zile (debut median în 3 zile) de la perfuzarea tisagenlecleucel. Timpul median până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine a fost de 8 zile.

Algoritmul de management al sindromului de eliberare de citokine

- Sindromul de eliberare de citokine trebuie tratat exclusiv în funcție de tabloul clinic al pacientului și conform algoritmului de management al sindromului de eliberare de citokine furnizat în tabelul de mai jos.
- Terapia pe bază de anti-IL-6, cum este tocilizumab, a fost administrată în cazuri moderate sau severe de sindrom de eliberare de citokine asociat cu tisagenlecleucel. O doză de tocilizumab per pacient trebuie să fie la îndemână și disponibilă pentru administrare înainte de perfuzarea tisagenlecleucel. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în maximum 8 ore.
- În situații de urgență cu potențial letal, se pot administra corticosteroizi.
- Pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine asociat cu administrarea tisagenlecleucel nu se recomandă administrarea antagoniștilor factorului de necroză tumorală (TNF).

Severitatea sindromului de eliberare de citokine	Tratament
<p>Sindrom prodromal:</p> <p>Febră de grad scăzut, fatigabilitate, anorexie</p>	<p>Se observă pacientul; se exclude diagnosticul de infecție; se administrează antibiotice conform recomandărilor locale dacă pacientul este neutropenic; se asigură susținere simptomatică.</p>
<p>Sindromul de eliberare de citokine care necesită intervenție ușoară – unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Febră mare – Hipoxie – Hipotensiune arterială ușoară 	<p>Se administrează antipiretice, oxigen, fluide intravenos și/sau vasopresoare în doză mică, după cum este necesar.</p>
<p>Sindromului de eliberare de citokine care necesită intervenție moderată până la agresivă - unul sau mai multe dintre următoarele simptome:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Instabilitate hemodinamică în ciuda administrării intravenoase de fluide și susținere vasopresoare – Agravarea detresei respiratorii, inclusiv infiltrate pulmonare, creșterea necesarului de oxigen, inclusiv oxigen în flux crescut și/sau necesitatea ventilației mecanice – Deteriorare rapidă a stării clinice 	<ul style="list-style-type: none"> • Se administrează vasopresoare în doză mare sau multiple, oxigen, ventilație mecanică și/sau alte măsuri de susținere, după cum este necesar. • Se administrează tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> - Pacient cu masă corporală sub 30 kg: 12 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră - Pacient cu masă corporală ≥ 30 kg: 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (doză maximă 800 mg) <p>Se repetă administrarea tocilizumab după cum este necesar, la un interval minim de 8 ore, dacă nu există nicio ameliorare clinică.</p> <p>Dacă nu există nicio reacție de răspuns la a doua doză de tocilizumab, se are în vedere o a treia doză de tocilizumab sau se implementează măsuri alternative pentru tratarea sindromului de eliberare de citokine.</p> <p>Se limitează la un total maxim de 4 doze de tocilizumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dacă nu are loc o îmbunătățire clinică în 12-18 ore de la prima doză de tocilizumab sau situația se agravează în orice moment, se administrează metilprednisolon 2 mg/kg ca doză inițială, apoi 2 mg/kg pe zi până când vasopresoarele și oxigenul în doză mare nu mai sunt necesare, apoi doza se reduce treptat.

- Reacții adverse de natură neurologică
 - Pacienții trebuie monitorizați cu privire la evenimente neurologice (encefalopatie, stare de confuzie sau delir, nivel scăzut de conștiență, convulsii, afazie și tulburare de vorbire). În cazul evenimentelor neurologice, pacienții trebuie diagnosticați și tratați în funcție de fiziopatologia existentă și în conformitate cu protocoalele locale.
 - Cele mai mult tipuri de evenimente neurologice au apărut în decurs de 8 săptămâni de la administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel și au fost tranzitorii. Timpul median până la debutul primelor evenimentelor neurologice a fost de 6 zile în DLBCL. Timpul median până la rezolvare a fost de 13 zile pentru DLBCL.
- Pacienții pot prezenta în continuare citopenie timp de câteva săptămâni după chimioterapia de limfodepleție și perfuzarea tisagenlecleucel și trebuie tratați conform recomandărilor standard. Nu se recomandă administrarea de factori de creștere mieloizi, mai ales factor de stimulare a coloniei de celule macrofage (GM-CSF), care pot agrava simptomele sindromului de eliberare de citokine, în decursul primelor 3 săptămâni după perfuzarea tisagenlecleucel sau până la rezolvarea sindromului de eliberare de citokine.
- Pacienții tratați cu tisagenlecleucel trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a se identifica apariția neoplaziilor secundare.
- Nivelurile imunoglobulinei trebuie monitorizate după tratamentul cu tisagenlecleucel. La pacienții cu niveluri scăzute de imunoglobulină, trebuie implementate măsuri de precauție, cum sunt măsuri de precauție împotriva infecțiilor, profilaxie cu antibiotic și înlocuirea

imunoglobulinei în funcție de vârstă și în conformitate cu recomandările standard.

- Pentru a reduce la minimum riscul apariției sindromului lizei tumorale (TLS), pacienții cu valori crescute ale acidului uric sau cu încărcare tumorală mare trebuie să administreze, înainte de administrarea perfuziei cu tisagenlecleucel, alopurinol sau un medicament profilactic alternativ. Semnele și simptomele TLS trebuie monitorizate și evenimentele trebuie tratate în funcție de recomandările standard.
- Pacienții cu antecedente de tulburare activă a SNC sau insuficiență renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necesită atenție specială.
- Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze tisagenlecleucel în decurs de 4 luni de la un transplant alogen cu celule stem (SCT) din cauza riscului potențial ca tisagenlecleucel să agraveze GVHD. Leucafereza pentru fabricarea tisagenlecleucel trebuie efectuată la minimum 12 săptămâni după SCT alogen.
- Screening-ul pentru HBV, HCV și HIV trebuie efectuat în conformitate cu recomandările clinice înainte de recoltarea celulelor pentru fabricarea medicamentului. Reactivarea virusului hepatitei B (HBV) poate avea loc la pacienții tratați cu medicamentele direcționate împotriva celulelor B și pot determina apariția hepatitei fulminante, insuficienței hepatice și decesului.
- Nu se recomandă tisagenlecleucel dacă pacientul a prezentat recădere cu leucemie CD19-negativă după tratament anterior anti-CD19.
- Datorită porțiunilor limitate și scurte de informații genetice identice între vectorul lentiviral utilizat pentru a crea tisagenlecleucel și HIV, unele teste comerciale cu acid nucleic pentru HIV (NAT) pot determina rezultate fals pozitive.
- Pacienții care nu au fost expuși anterior la dextran și dimetil sulfoxid (DMSO) trebuie observați cu atenție în primele minute ale perioadei de administrare a perfuziei.
- Tisagenlecleucel nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

VI. PRESCRIPTORI:

Tratamentul se prescrie și se administrează de către medicii din specialitatea hematologie din centrele calificate pentru administrare după obținerea avizului Comisiei de terapii celulare a Ministerului Sănătății. Pentru evaluarea indicației de tisagenlecleucel și aviz se va completa de către medicul curant Anexa 1 și se va trimite către Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sănătății.

Anexa 1

Denumirea Spital/ Clinică Hematologie
_____**CERERE DE EVALUARE A INDICATIEI DE TRATAMENT CU TISAGENLECLEUCEL****Către: Comisia de Terapii Celulare a Ministerului Sanatatii**

(se va completa în trei exemplare, unul care rămâne la Comisia de Terapii Celulare, unul care va fi trimis Centrului de Transplant desemnat, în cazul avizului favorabil și unul care va fi trimis medicului curant)

Nume:	Prenume:
CNP:	CI/Certificat de naștere:
Varsta:	Tel:
Aresă:	E-mail:
Reprezentant legal/Persoana de contact <i>(se va completa în cazul pacienților minori):</i>	
Nume:	Prenume:
CNP:	CI:
Adresă:	Grad de rudenie:
	Tel:
	E-mail:

Diagnostic extins <i>(forma celulară, forma imunologică):</i>		Greutate (kg)
Stadiu la diagnostic:	Ex HP nr/data	ECOG PS:
Stadiu actual:		
Diagnostice secundare:		
1		
2		
3		
4		
Centrul de Transplant din România unde se va administra terapia cu TISAGENLECLEUCEL*		
1.....		
2.....		
3.....		

** Comisia de Terapii Celulare va propune Centrul de Transplant unde se va efectua procedura, respectând ordinea preferințelor pacientului.*

A. ELEMENTE DE SUSȚINERE A DIAGNOSTICULUI

Data Diagnostic:	
Diagnostic antecedent de Limfom folicular Da / NU	Daca DA: - Data - Linii de tratament anterioare: 1.oprta in luna/anul..... rezultat..... 2.oprta in luna/anul..... rezultat..... 3.oprta in luna/anul..... rezultat.....
1. Examen HP de Limfom cu celula mare B – GCB / NonGCB 2. Examen hematologic /IF/citogenetic LAL B - Data - Linii de tratament anterioare: 1.oprta in luna/anul..... rezultat..... 2.oprta in luna/anul..... rezultat..... 3.oprta in luna/anul..... rezultat.....	
Data exacta a ultimului tratament :	
Prindere SNC in antecedente : Da/ NU:	
Ultima punctie lombara care documenteaza remisiunea(data)	
Ultimul PET(data). Boala activa : DA/ NU	
Ultima analiza a maduvei osoase:(data). Boala activa: DA/ NU	
Numarul total de limfocitenr x 10 ⁹ /L	

B. BILANȚUL ACTUAL

Situția bolii la momentul formulării cererii de TISAGENLECLEUCEL:	
Funcția cardiacă: EKG și FEVS (<i>ecocardiograma</i>)	
<ul style="list-style-type: none"> - FEV >40% - evaluare ecografică pentru pericardită 	
Funcția hepatică:	
<ul style="list-style-type: none"> - AST, ALT, LDH, bilirubină, γGT (AST/ALT <5xULN; bilirubina <2 mg/dL; limita crescută acceptată pentru Sindromul Gilbert) 	
Funcția renală: uree, creatinină, acid uric Clearance la creatinina >30 mL/min	
Hemoleucograma: ANC > 1 x 10 ⁹ /L	
Imagistica SNC (RMN cap):	
IRM nu este solicitat excepție făcând cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente	
Puncție lombară:	
Puncția lombară nu este cerută excepție făcând cei care au istoric de boala SNC sau cei care au simptome neurologice prezente	
Fertilitate:	
Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să aibă un test de sarcină din ser sau urină negativ	
Istoric de malignitate:	
(Este obligatorie absența istoricului de malignitate altul decât carcinomul in situ :cervix, vezică, sân, cu excepția cazului în care este liber de boală și în afara tratamentului de mai mult de 3 ani)	
Istoric de boli autoimune:	
(Nu este recomandată în boala autoimună activă având ca rezultat leziuni de organe sau care necesită imunosupresie sau terapie sistemică în ultimii 2 ani)	
Tratament sistemic imunosupresiv actual:	
Existența sau suspiciunea unei infecții fungice, bacteriene, virale sau alt tip:	
Funcția pulmonară (<i>teste funcționale ventilatorii - opțional</i>):	
Markeri infecțioși: (cu 30 zile înainte de afereza)	
Ac anti HIV 1 și HIV 2	THPA
HIV p24 antigen	Anti HTLV 1 și 2
HIV 1/2 PCR	CMV Anti IgG
Ag HBs	CMV Anti IgM
Anti HBs	EBV Anti IgG
Anti HBc	EBV Anti IgM
HBV PCR	Toxoplasma Anti IgG
Anti HCV	Toxoplasma Anti IgM
HCV PCR	Altele:

Evaluare psihiatrică:
Alte boli asociate:
Elemente de fundamentare a cererii de terapii cu TISAGENLECLEUCEL:
Alte observații (<i>probleme sociale etc.</i>):

Ținând cont de tipul de boală și de evoluția acesteia, este de apreciat că la nivelul cunoștințelor medicale actuale, acest pacient are șanse mai mari de supraviețuire prin efectuarea unui tratament cu TISAGENLECLEUCEL:

Data:	Semnatura și parafa medicului curant:
Unitatea medicală:	

C. DECIZIA COMISIEI DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SANATATII

Data primirii cererii:		
Data analizării cererii:		
Rezultatul Cererii (<i>Indicație De Terapie Cu TISAGENLECLEUCEL</i>):	<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NU
Motivarea formulată de comisie:		
Nivel de urgență:	<input type="checkbox"/> Ridicat	<input type="checkbox"/> Mediu
Centrul de Transplant desemnat:		
Centrul de transplant are obligația să confirme preluarea pacientului și includerea în programul său de transplant, în termen de 7 zile lucrătoare.		
Alte observații ale comisiei:		

Avizul Comisiei de Terapii Celulare:

<input type="checkbox"/> DA	<input type="checkbox"/> NU
Data:	

COMISIA DE TERAPII CELULARE A MINISTERULUI SANATATII

Presedinte:		Nume: Prof Dr Alina Tanase	Semnatura și parafa:
Membrii	2.	Nume: Prof Dr Anca Colita	Semnatura și parafa:
	3.	Nume: Conf Dr Smaranda Arghirescu	Semnatura și parafa:
	4	Nume: Conf Dr Andrei Colita	Semnatura și parafa:
	5	Nume: Conf Dr Horia Bumbea	Semnatura și parafa:
	6	Nume: Conf Dr Erzsebet Lazar	Semnatura și parafa:
	7	Nume: Dr Angela Dascalescu	Semnatura și parafa:
	8	Nume: Dr Ciprian Tomuleasa	Semnatura și parafa:

”

17. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 251 cod (N03AX23): DCI BRIVARACETAMUM

I. Indicație: terapie adjuvantă în tratamentul crizelor convulsive parțiale, cu sau fără generalizare secundară, la pacienții epileptici, adulți și copii, începând cu vârsta de 4 ani

II. Criterii de includere în tratament

1. Terapie de asociere în tratamentul epilepsiei focale cu sau fără generalizare secundară la adulți și adolescenți începând cu vârsta de 4 ani
2. Se va lua în considerare la pacienții care au încercat anterior două medicamente antiepileptice care nu au controlat crizele sau au indus reacții adverse

III. Tratament

1. **Condiționare:** comprimate filmate 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, soluție orală 10 mg/ml
2. Doza terapeutică

Adulți Doza recomandată pentru începerea tratamentului este fie de 50 mg/zi, fie de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea medicului privind necesitatea reducerii convulsiilor comparativ cu reacțiile adverse potențiale. Doza trebuie administrată sub forma a două prize egale, una dimineața și una seara. În funcție de răspunsul și tolerabilitatea individuală a pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de doze de 50 mg/zi până la 200 mg/zi.

Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală de 50 kg sau peste Doza de inițiere recomandată este de 50 mg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 100 mg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 100 mg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 50 mg/zi și 200 mg/zi.

Copii (cu vârsta de 4 ani și peste) și adolescenți cu greutatea corporală sub 50 kg Doza de inițiere recomandată este de 1 mg/kg/zi. Brivaracetam poate fi, de asemenea, inițiat la o doză de 2 mg/kg/zi, în funcție de evaluarea necesității controlului crizelor efectuată de către medic. Doza trebuie administrată în două doze împărțite în mod egal, o dată dimineața și o dată seara. Doza de întreținere recomandată este de 2 mg/kg/zi. În funcție de răspunsul individual al pacientului, doza poate fi ajustată în intervalul de dozaj eficace, cuprins între 1 mg/kg/zi și 4 mg/kg/zi.

Următorul tabel sintetizează dozele recomandate la copiii cu vârsta de 4 ani și peste și adolescenți.

	Copii (≥4ani si adolescenti ≥50 kg)	Copii (≥4ani si adolescenti <50 kg)
	Administrat in doua doze impartite in mod egal	Administrat in doua doze impartite in mod egal
Interval de dozaj terapeutic	50-200mg/zi	1-4 mg/kg/zi
Doza initiala recomandata	50 mg/zi (sau 100 mg/zi)*	1 mg/kg/zi (sau 2 mg/kg/zi)*
Doza de intretinere recomandata	100 mg/zi	2 mg/kg/zi

*In functie de evaluarea necesitatii controlului crizelor efectuata de catre medic

În situația în care se utilizează soluția orală, doza per priză pentru fiecare pacient trebuie calculată utilizând următoarea formulă: Volumul per administrare (ml) = [greutatea corporală (kg) x doza zilnică (mg/kg/zi)] x 0,05.

Medicația poate fi instituită în doze terapeutice de la inițiere luând în considerare tolerabilitatea și vor fi ajustate conform cu particularitățile individuale privind necesitatea de a reduce crizele versus efectele adverse potențiale.

În cazul **omiterii uneia sau mai multor doze**, se recomandă pacienților să ia o doză imediat ce își aduc aminte și să ia doza următoare la ora obișnuită dimineața sau seara. Se poate evita astfel scăderea concentrației plasmatică de brivaracetam sub nivelul de eficacitate și se poate preveni apariția crizelor favorizate de întreruperea temporară.

IV. Atenționari și precauții special pentru utilizare

Evenimentele adverse identificate în studiile clinice, în funcție de frecvența acestora, au fost următoarele:

- foarte frecvente ($\geq 10\%$): amețelă, somnolență,
- frecvente ($\geq 1\%$, $< 10\%$): fatigabilitate, depresie, anxietate, insomnie, iritabilitate, convulsii, vertij, scăderea apetitului alimentar, greață, vărsături, constipație, infecții respiratorii superioare, tuse, gripă;
- mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1\%$): neutropenie, ideeație suicidară, tulburare psihotică, agresivitate, agitație.

Populații speciale:

- Vârstnici (> 65 ani): nu sunt necesare ajustări de doze
- Insuficiența renală: nu sunt necesare ajustări de doză
- Insuficiența hepatică: Pentru toate stadiile de insuficiență hepatică se recomandă o doză zilnică maximă de 150 mg administrată în 2 doze divizate
- Sarcina, alăptarea: nu sunt date suficiente care să documenteze efectele Brivaracetam la făt sau privind evoluția sarcinii deci se va evita administrarea acestui medicament pe durata sarcinii și a alăptării.
- Nu sunt date care să susțină un efect asupra fertilității.

Precauții speciale:

Pacienții trebuie monitorizați în scopul identificării semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar și trebuie avută în vedere inițierea unui tratament adecvat. Pacienților (și îngrijitorilor acestora) trebuie să li se recomande să ceară sfatul medicului în cazul apariției semnelor de ideeație suicidară și comportament suicidar.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Comprimatele filmate de brivaracetam conțin o cantitate neglijabilă de sodiu.

Capacitatea de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienții care dezvoltă somnolență, tulburări de coordonare sau alte efecte legate de acțiunea asupra SNC. Aceștia sunt sfătuiți să evite aceste activități până la compensarea acestor efecte.

Interacțiuni farmacodinamice:

Nu au existat beneficii observate pentru brivaracetam față de placebo la pacienții tratați concomitent cu levetiracetam. Nu s-au constatat probleme suplimentare de siguranță sau tolerabilitate.

Brivaracetam are un efect de a accentua efectul alcoolului etilic asupra funcției psihomotorii, atenției și memoriei. Nu se recomandă asocierea de brivaracetam cu alcool etilic.

Interacțiuni farmacocinetice:

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam pot crește la administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP2C19 (de ex. fluconazol, fluvoxamină), însă riscul unei interacțiuni mediate de CYP2C19 cu relevanță clinică este considerat scăzut.

Prescriptorii trebuie să ia în considerare ajustarea dozei de brivaracetam la pacienții care încep sau încheie tratamentul cu rifampicină.

Interacțiuni cu alte medicamente antiepileptice (MAE)**1. Efectele altor medicamente asupra brivaracetam**

Concentrațiile plasmatice de brivaracetam se reduc la administrarea concomitentă cu MAE puternic inductoare enzimatică (carbamazepină, tenobarbital, fenitoină), însă nu este necesară ajustarea dozei.

Alți inductori enzimatici puternici (precum sunătoarea - *Hypericum perforatum*) pot reduce, de asemenea, expunerea sistemică a brivaracetamului. Prin urmare, tratamentul cu sunătoare trebuie inițiat și încheiat cu precauție.

2. Efectele brivaracetam asupra altor medicamente

Riscul de interacțiuni cu CYP3A4 relevante clinic este considerat scăzut. Brivaracetam poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP2C19 (de exemplu lansoprazole, omeprazol, diazepam).

V. Monitorizarea tratamentului /criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Nu există indicație pentru monitorizarea parametrilor biologici prin analize de laborator
2. La momentul actual nu există indicație pentru monitorizarea nivelului plasmatic

VI. Criterii pentru intreruperea tratamentului

Întreruperea definitivă a tratamentului va fi efectuată progresiv fiind recomandată o rată de reducere cu 50 mg/zi săptămânal, în ultima săptămână de tratament se recomandă o doză reziduală de 20 mg/zi

VII. Prescriptori

Tratamentul va fi instituit de medicii neurologi de adulți sau neurologi pediatri și poate fi continuat de medicii de familie în baza scrisorii medicale. Pacienții vor reveni pentru evaluare la medicii neurologi de adulți sau neurologi pediatri la fiecare 6 luni.”

18. La anexa nr. 1, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 265 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 265 cod (S01LA05): DCI AFLIBERCEPTUM

I. Indicații

Afliberceptum este indicat la adulți pentru tratamentul:

- a. degenerescentei maculare legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 414 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- b. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală).
- c. afectării acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD), exclusiv în scopul identificării și raportării pacienților efectiv tratați pe această indicație, se codifică la prescriere prin codul 426 (conform clasificării internaționale a maladiilor revizia a 10-a, varianta 999 coduri de boală)

II. Criterii de excludere

- Hipersensibilitate la substanța activă aflibercept sau la oricare dintre excipienți
- Infecție oculară sau perioculară activă sau suspectată
- Inflamație intraoculară activă, severă

III. Doze și Mod de administrare

Afliberceptum se administrează numai sub formă de injecții intravitreene.

Afliberceptum trebuie administrat numai de către un medic oftalmolog cu experiență în administrarea injecțiilor intravitreene.

a. Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) forma neovasculară (umedă)

1. Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg , echivalent cu 50 microlitri.
2. Tratamentul cu afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună pentru trei administrări consecutive. Intervalul de tratament este apoi prelungit la două luni.
3. Pe baza interpretării de către medic a rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi menținut la două luni sau extins suplimentar, cu un regim de tip "tratează și prelungeste", crescând intervalele de injectare în incrementuri de 2 sau 4 săptămâni, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile. În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

În funcție de evaluarea medicului, programul vizitelor de monitorizare poate avea o frecvență mai mare decât cel al vizitelor pentru injectare.

Nu au fost studiate intervale de tratament între injecții mai lungi de patru luni sau mai mici de 4 săptămâni, conform rcp.

b. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular secundar ocluziei venei retinei (OVR de ram sau OVR centrală)

Doza recomandată este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

După injectarea inițială, tratamentul este administrat lunar. Intervalul dintre 2 doze nu trebuie să fie mai mic de o lună. Tratamentul lunar continuă până când se obține acuitatea vizuală maximă și/sau nu există semne de activitate a bolii.

Poate fi necesară administrarea o dată la interval de patru săptămâni, timp de trei luni consecutiv sau mai mult. Tratamentul poate fi continuat cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului, astfel încât rezultatele vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile, însă nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător. Schema de monitorizare și tratament trebuie stabilită de către medicul curant în funcție de răspunsul individual al pacientului.

c. Afectarea acuității vizuale determinată de edemul macular diabetic (EMD)

Doza recomandată de Afliberceptum este de 2 mg aflibercept, echivalent cu 50 microlitri.

Tratamentul cu Afliberceptum este inițiat cu o injecție o dată pe lună, pentru 5 administrări consecutive, urmat de o injecție la interval de 2 luni.

După primele 12 luni de tratament cu Afliberceptum, și pe baza rezultatelor funcției vizuale și/sau modificărilor anatomice, intervalul de tratament poate fi extins, cu un regim de tip "tratează și prelungește", crescând progresiv intervalul de administrare a tratamentului de regulă cu ajustări de 2 săptămâni, astfel încât rezultatele funcției vizuale și/sau anatomice să fie menținute stabile; nu există date suficiente pentru a concluziona referitor la durata acestui interval, datele fiind limitate pentru intervale de tratament mai mari de 4 luni.

În cazul în care rezultatele vizuale și/sau anatomice se deteriorează, intervalul de administrare a tratamentului trebuie scăzut în mod corespunzător.

Prin urmare, programul de monitorizare trebuie să fie stabilit de către medicul curant și poate fi realizat cu o frecvență mai mare decât programul de injecții recomandat.

IV. Monitorizare

Imediat după injectarea intravitreeană, pacienții trebuie monitorizați pentru creșterea presiunii intraoculare.

După injectarea intravitreeană, pacienții trebuie instruiți să raporteze fără întârziere orice simptome sugestive de endoftalmită (ex. durere oculară, înroșirea ochiului, fotofobie, vedere încețoșată).

Nu este necesară monitorizarea între administrări.

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

V. Prescriptori:

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

19. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 276 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 277 cod (A11DA03): DCI BENFOTIAMINUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 277 cod (A11DA03): DCI BENFOTIAMINUM

I. Indicații:

Prevenirea și tratamentul deficitului clinic de vitamina B1, care nu se poate remite prin măsuri dietetice la pacienții cu diabet zaharat. Tratamentul neuropatiilor și a tulburărilor cardiovasculare care sunt induse de carența de vitamina B1 la pacienții cu diabet zaharat.

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

- pacienți cu diabet zaharat și cu deficit clinic de vitamina B1
- pacienții cu diabet zaharat cu diagnostic de neuropatie și/sau tulburări cardiovasculare induse de deficitul de vitamina B1

III. Doze și mod de administrare:

Doza uzuală este de 1 comprimat filmat de 300 mg, odată pe zi, la persoanele adulte cu vârsta peste 18 ani.

IV. Monitorizarea tratamentului:

Dupa 4 saptamani de la initierea terapiei, se reevalueaza raspunsul terapeutic la administrarea de benfotiamina.

V. Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți.
- la pacienții cu insuficiența hepatică se impune administrarea cu precauție a benfotiaminei

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu benfotiamina va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina internă, medici de familie.”

20. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 277 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 278 cod (A11DBN1): DCI COMBINAȚII cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 278 cod (A11DBN1): DCI COMBINAȚII

I. Indicații:

Pacienți cu diabet zaharat cu polineuropatie diabetica si/sau alte afectiuni ale sistemului nervos determinate de un deficit dovedit de vitamin B1 (tiamina) si vitamin B6 (piridoxina).

II. Criterii de includere în tratamentul specific:

- pacienții adulți, cu vârsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat, cu deficit clinic de vitamina B1 si B6
- pacienții adulți, cu vârsta de peste 18 ani, cu diabet zaharat , cu diagnostic de neuropatie si/sau boli ale sistemului nervos induse de deficitul de vitamina B1 si B6.

III. Doze și mod de administrare:

Doza uzuală este dependentă de concentrația preparatelor.

- Pentru Milgamma N (40mg/90mg/250μg): Doza recomandată este de o capsulă moale de 3 - 4 ori pe zi. În cazuri mai puțin severe și în cazul unei ameliorări semnificative, se recomandă reducerea dozei la 1 - 2 capsule moi zilnic.
- Pentru Milgamma (50 mg/0,2250 mg): Doza recomandată este de 1 drajeu de 4 ori pe zi.
- Pentru Milgamma 100 mg + 100 mg (100 mg/100mg): Doza recomandată este de 1 drajeu pe zi. În cazuri acute doza poate fi crescută la 1 drajeu de 3 ori pe zi
- Pentru Neuromultivit R (100 mg/200 mg/0,2 mg): Doza recomandată este de 1 comprimat de 3 ori pe zi
- Pentru Milgamma NA fiole(100 mg/50 mg): Doza recomandată este de:
 - pentru începerea tratamentului/afecțiunii acute : 1 ml (1 fiolă) soluție injectabilă Milgamma NA o dată pe zi
 - pentru tratamentul de întreținere: 1 - 2 ml (1 - 2 fiole) soluție injectabilă Milgamma NA, săptămânal.

IV. Monitorizarea tratamentului:

Dupa 4 saptamani de la initierea terapiei, se reevalueaza raspunsul terapeutic la administrarea de combinatiei.

V. Contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la excipienți.
- tumori maligne

VII. Întreruperea tratamentului:

Decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu combinația de vitamina B1 si B6 va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori:

Medicii diabetologi, neurologi, cardiologi, medicina internă, medici de familie.”

21. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 278 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 279 cod (B02BD02): DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 279 cod (B02BD02): DCI RURIOCTOCOG ALFA PEGOL

I. DEFINIȚIA AFECȚIUNII:

1. Hemofilia A este o afecțiune hemoragică congenitală transmisă ereditar X-linkat, caracterizată prin sinteza cantitativ diminuată sau calitativ alterată a factorilor de coagulare VIII.

În funcție de nivelul seric al factorului de coagulare, se descriu 3 forme de severitate ale hemofiliei A:

- **forma ușoară**, cantitatea de factor de coagulare este 5% - 40% (0,05 - 0,40 UI/ml)
- **forma moderată**, cantitatea de factor de coagulare cuprinsă între 1 - 5% (0,01 - 0,05 UI/ml)
- **forma severă**, cantitatea factor de coagulare < 1% din normal (< 0,01 UI/ml).

Conform datelor Federației Mondiale de Hemofilie (WFH) și ale Consorțiului European de Hemofilie (EHC), nu există diferențe notabile ale incidenței hemofiliei congenitale, legate de zona geografică, rasă sau de nivelul socio-economic. Prevalența bolii este de aproximativ 25 de cazuri la 100.000 persoane de sex masculin, respectiv 1 bolnav la 10.000 persoane din populația totală. În medie, 80-85% din cazuri sunt reprezentate de hemofilia A, iar proporția formelor severe (nivelul FVIII <1%) este de 50 – 70%.ⁱ

2. Manifestările hemoragice:

- fenotipul caracteristic al hemofiliei constă în tendința la hemoragii spontane sau provocate în funcție de severitatea deficitului de factor de coagulare (Tabele 1, 2 și 3).

Tabel nr. 1: Corelația dintre severitatea episoadelor hemoragice și nivelul factorului de coagulare

Severitatea Hemofiliei (nivelul factorului VIII în procente)	Caracteristicile sângerării
Severă (F VIII < 1%)	Hemoragii frecvente, spontane mai ales la nivelul articulațiilor și mușchilor, în general fără o cauză precizată
Moderată (F VIII 1 - 5%)	Rar hemoragiile pot apare spontan; hemoragii grave prelungite în urma traumatismelor sau intervențiilor chirurgicale
Ușoară (F VIII- 40%)	Hemoragii severe și prelungite în cazul traumatismelor majore sau intervențiilor chirurgicale

Tabel nr. 2: Frecvența episoadelor hemoragice în funcție de localizare

Localizarea hemoragiilor	Frecvența (%)
Hemartroze	70 - 80
Hemoragii musculare	10 - 20
Alte hemoragii majore	5 - 10
Hemoragii SNC	< 5

Tabel nr. 3: În funcție de localizare, hemoragiile pot fi severe sau care pun viața în pericol

Hemoragii severe	Hemoragii care pun viața în pericol
Articulații	Cerebrale (SNC)

Musculatura și țesuturile moi	Gastrointestinale (GI)
Bucale/nazale/intestinale	Gât/faringe
Hematurie	Traumatisme severe

3. Protocol de diagnostic inițial al hemofiliei congenitale:

Diagnosticul

Suspiciunea de diagnostic

- anamneza (manifestări hemoragice caracteristice, ancheta familială - arborele genealogic);
- diagnostic activ la copiii de sex masculin din familiile cu hemofilia (arborele genealogic);
- circa 50% din cazurile nou diagnosticate nu au antecedente familiale (forme sporadice).

Confirmarea diagnosticului și precizarea tipului de hemofilie

- timp parțial de tromboplastină activat (TPTA);
- timp de consum de protrombină;
- timpul de coagulare global, timpul Howell cu valori frecvent normale în formele non-severe și nefiind indicate ca teste screening (tabel nr. 4);
- corecția timpului de consum de protrombină sau a TPTA cu plasmă proaspătă, ser vechi și plasmă absorbită pe sulfat de bariu;
- determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX - prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Tabel nr. 4 - Interpretarea testului screening

Diagnostic posibil	TP	TPTA	Timp de sângerare	Nr. Trombocite
Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Hemofilie A sau B	Normal	Prelungit	Normal	Normal
Boala von Willebrand	Normal	Normal sau Prelungit	Normal sau Prelungit	Normal sau Redus
Defect de trombocite	Normal	Normal	Normal sau Prelungit	Normal sau Redus

Precizarea formei de severitate a hemofiliei - determinarea concentrației plasmatice a factorului VIII/IX prin metodă coagulometrică sau cromogenică.

Identificarea inhibitorilor - determinarea inhibitorilor anti-FVIII sau anti-FIX, testul cel mai accesibil fiind testul Bethesda, testul de recovery și stabilirea timpului de înjumătățire a FVIII și FIX.

II. INDICAȚII TERAPEUTICE:

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).ⁱⁱ

Rurioctocog alfa pegol, este un factor de coagulare VIII recombinant uman pegylat, cu timp de înjumătățire plasmatică prelungit. Rurioctocog alfa pegol este un conjugat covalent al octocog alfa, care constă în 2332 aminoacizi cu reactiv polietilen glicol (PEG) (GM 20 kDa). Activitatea terapeutică a rurioctocog alfa pegol este derivată din octocog alfa, care este produs prin tehnologia ADN-ului recombinant din celule ovariene de hamster chinezesc. Octocog alfa este apoi conjugat covalent cu reactivul PEG. Frațiunea PEG este conjugată cu molecula de octocog alfa pentru a crește timpul de înjumătățire plasmatică.ⁱⁱⁱ

III. CRITERII PENTRU INCLUDEREA UNUI PACIENT ÎN TRATAMENT:

1. Criterii de includere în tratament:

- Pacienții cu vârsta de 12 ani și peste, cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) indiferent de formă (usoară, moderată sau severă).

2. Criterii de excludere:

- Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienții enumerați: manitol, trehaloză dihidrat, histidină, glutation, clorură de sodiu, clorură de calciu dihidrat, Tris(hidroximetil) aminometan, polisorbitat 80;
- Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster;
- Pacienții cu vârsta de sub 12 ani.

IV. PROTOCOL DE TRATAMENT AL HEMOFILIEI A CONGENITALE CU RURIOCTOCOG ALFA PEGOL (doze, ajustarea dozelor, perioada de tratament):

1. Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de locul și gradul hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în unități internaționale (UI), care sunt legate de standardul actual al concentrației stabilit de OMS pentru medicamentele care conțin factor VIII. Activitatea factorului VIII în plasmă este exprimată fie ca procent (relativ la plasma umană normală), fie, de preferință, în unități internaționale (relativ la un standard internațional pentru factorul VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) a activității factorului VIII este echivalentă cu cantitatea de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

2. Mod de administrare

Rurioctocog alfa pegol este pentru administrare intravenoasă.

Viteza de administrare trebuie stabilită în funcție de confortul pacientului, până la maxim 10 ml/min.

3. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent:

- Tratamentul profilactic continuu definit ca intenția de tratament pentru 52 de săptămâni pe an și un minim de administrări definite a priori pentru cel puțin 45 săptămâni (85%) pe an;
- Tratamentul profilactic intermitent definit ca tratament administrat pentru prevenirea sângerărilor pe o perioadă de timp care nu depășește 20 de săptămâni consecutive într-un an sau între 20 - 45 de săptămâni în cazurile selectate și bine documentate.

În cazul profilaxiei, doza recomandată este de **40 până la 50 UI de Rurioctocog alfa pegol per kg greutate corporală, de două ori pe săptămână, la interval de 3 până la 4 zile**. Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.^{iv}

În cadrul studiului CONTINUATION, pacienții cu vârsta ≥ 12 ani din grupul care a primit tratament profilactic cu doză fixă administrată de două ori pe săptămână, care nu au prezentat sângerări spontane timp de 6 luni, pot trece la administrarea la fiecare 5 zile și, ulterior, la administrarea la fiecare 7 zile dacă nu au prezentat sângerări spontane timp de alte 6 luni.^v

4. Tratamentul la nevoie „ON DEMAND”:

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe observația empirică că 1 UI de factor VIII pe kg greutate corporală crește activitatea plasmatică a factorului VIII cu 2 UI/dl.

Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

Unități internaționale (UI) necesare = greutate corporală (kg) x creșterea dorită de factor VIII (%) x 0,5

Cantitatea administrată și frecvența de administrare trebuie ajustate întotdeauna în scopul maximizării eficacității clinice, pentru fiecare pacient în parte.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate în plasmă (în % față de normal sau în UI/dl) în perioada corespunzătoare.

Datele din Tabelul nr. 5 de mai jos pot fi utilizate ca ghid pentru stabilirea schemei terapeutice în episoadele de sângerare și în intervențiile chirurgicale:

Tabel nr. 5 - Nivelul plasmatic de FVIII necesar în funcție de severitatea episodului hemoragic

Gradul hemoragiei/tipul de procedură chirurgicală	Nivelul plasmatic de factor VIII necesar (% din normal sau UI/dl)	Frecvența de administrare (ore)/durata tratamentului (zile)
Hemoragie <ul style="list-style-type: none"> • Hemartroză incipientă, sângerare musculară sau sângerare la nivelul cavității bucale. • Hemartroză mai extinsă, sângerare musculară sau hematom • Hemoragii care pun viața în pericol. 	20 – 40 30 – 60 60 – 100	<ul style="list-style-type: none"> • Se repetă injecțiile la interval de 12-24 de ore, cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului de sângerare, după cum o indică evoluția durerii, sau până la vindecare • Se repetă injecțiile la interval de 12 până la 24 de ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a manifestărilor acute de dizabilitate. • Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până la îndepărtarea pericolului.
Intervenție chirurgicală <ul style="list-style-type: none"> • Minoră Inclusiv extracții dentare • Majoră 	30 – 60 80 – 100 Pre si post operator	<ul style="list-style-type: none"> • La interval de 24 de ore cel puțin o zi, până la vindecare. • Se repetă injecțiile la interval de 8 până la 24 de ore, până când se obține vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul încă alte cel puțin 7 zile, pentru a menține un nivel al activității factorului VIII de 30-60% (UI/dl).

Copii și adolescenți

Tratamentul la nevoie privind dozele pentru copii și adolescenți (12 până la 18 ani) este același ca la pacienții adulți.

Tratamentul profilactic la pacienții cu vârsta cuprinsă între 12 și <18 ani este similar cu cel la pacienții adulți.

Dozele și intervalele dintre administrări pot fi ajustate în funcție de valorile FVIII obținute și de tendința de sângerare individuală.

V. CONTRAINDICATII:

Hipersensibilitate la substanța activă, la molecula parentală octocog alfa sau la oricare dintre excipienți.

Reacții alergice cunoscute la proteine de șoarece sau hamster.

VI. REACTII ADVERSE, ATENTIONARI SI PRECAUTII SPECIALE PENTRU UTILIZARE:

- rar, au fost observate cazuri de hipersensibilitate sau reacții alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și usturime la nivelul locului injecției, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, erupție cutanată, hipotensiune arterială, letargie, greață, stare de neliniște, tahicardie, senzație de constricție toracică, furnicături, vărsături, respirație șuierătoare), în unele cazuri ele putând evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc);
- siguranța Rurioctocog alfa pegol a fost evaluată la 365 de pacienți cu hemofilie A severă (factorul VIII mai mic de 1% față de normal) tratați anterior, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Rurioctocog alfa pegol în cadrul a 6 studii clinice prospective multicentrice deschise finalizate;^{vi}

Atenționări și precauții:

- în cazul apariției simptomelor de hipersensibilitate, tratamentul trebuie întrerupt imediat;
- formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 20 de zile de expunere. Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel: cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod tranzitoriu sau cazurile cu inhibitori în titru scăzut și prezenți în mod constant prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.
- Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

VII. MONITORIZAREA TRATAMENTULUI:

- monitorizarea clinică și paraclinică la cel mult 3 luni a evenimentelor hemoragice cu orice localizare și a statusului articular;
- determinarea corespunzătoare a valorilor de factor VIII pe durata tratamentului prin teste adecvate de laborator (testul pe substrat cromogenic, fie testul de coagulare într-o singură etapă), cu rol în stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor.

VIII. CRITERII PENTRU INTREERUPEREA TRATAMENTULUI:

- Hipersensibilitate la substanța activă care include erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie sau la oricare dintre excipienți sau la proteinele de șoarece sau hamster.

IX. MEDICI PRESCRIPTORI:

Medici cu specialitatea hematologie, pediatrie sau medicină internă, cu atestare din partea unui serviciu de hematologie, pentru cazurile în care nu există medic pediatru sau hematolog, din unitățile sanitare prin care se derulează PNS hemofilie și talasemie.”

22. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 279 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 280 cod (C09BB02): DCI COMBINAȚII (ENALAPRILUM+LERCANIDIPINUM) cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 280 cod (C09BB02): DCI COMBINAȚII (ENALAPRILUM+LERCANIDIPINUM)

I. Indicația terapeutică – hipertensiune arterială esențială la pacienții adulți

II. Criterii de includere în tratament:

Pacienți adulți cu hipertensiune arterială esențială:

- a caror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu doza de enalapril de 20 mg administrată în monoterapie, pentru care se poate iniția tratamentul cu combinația fixă Enalapril+Lercanidipinum 20 mg/10 mg
- a caror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat cu doza de lercanidipinum de 10 mg administrată în monoterapie, pentru care se poate iniția tratamentul cu combinația fixă Enalapril+Lercanidipinum 10 mg/10 mg
- a căror tensiune arterială este controlată în mod adecvat cu asocierea enalapril 20 mg - lercanidipină 20 mg, substanțele active fiind administrate sub formă de comprimate separate, pentru care se poate iniția tratamentul cu combinația fixă Enalapril+Lercanidipinum 20 mg/20 mg.

III. Criterii de excludere/contraindicații:

- Hipersensibilitate la oricare inhibitor al ECA, blocant al canalelor de calciu de tip dihidropiridinic sau la oricare dintre excipienți;
- Antecedente de angioedem determinat de un tratament anterior cu un inhibitor ECA
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină;
- Obstrucție a tractului de ejecție de la nivelul ventriculului stâng, incluzând stenoza aortică;
- Insuficiență cardiacă congestivă netratată;
- Angină pectorală instabilă sau infarct miocardic recent (în luna anterioară);
- Insuficiență hepatică severă;
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), incluzând pacienți care efectuează ședințe de hemodializă;
- Administrare concomitentă cu: inhibitori puternici ai CYP3A4, ciclosporină, grepfruit sau suc de grepfruit;
- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;
- Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73 m²);

IV. Tratament

- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate de enalapril și lercanidipină. Tratamentul trebuie stabilit individual în concordanță cu ținta valorilor tensionale, cu scopul recomandat al tratamentului și cu răspunsul clinic al pacientului. În stabilirea dozei trebuie să se țină cont de riscul potențial al reacțiilor adverse. Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, de preferat dimineața, cu cel puțin 15 minute înainte de masă.
- Utilizarea la pacienți vârstnici: doza trebuie stabilită ținând cont de funcția renală a pacientului;

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- La pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără insuficiență renală asociată, a fost observată hipotensiunea arterială simptomatică. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală, iar pacienții trebuie urmăriți îndeaproape, ori de câte ori doza de enalapril și/sau diuretic este modificată. Măsurile similare se pot aplica pacienților cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrală vasculară;
- Boala de nod sinusal: lercanidipina trebuie administrată cu prudență la pacienții cu boală de nod sinusal fără stimulator cardiac;
- Insuficiență ventriculară stângă: este necesară precauție;
- Boală cardiacă ischemică: este necesară precauție;
- În insuficiența renală: este necesară precauție în special la inițierea tratamentului cu enalapril la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Potasemia și creatinemia trebuie monitorizate în timpul tratamentului;
- Hipertensiunea arterială renovasculară: la pacienții cu stenoză bilaterală a arterei renale sau cu stenoză a arterei renale pe rinichi funcțional unic, în timpul tratamentului cu un inhibitor ECA există un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale sau a insuficienței renale. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat sub supraveghere medicală strictă, cu doze mici și cu o stabilire atentă a dozelor iar funcția renală trebuie monitorizată;
- Transplant renal: utilizarea de enalapril-lercanidipină nu este recomandată;
- Insuficiență hepatică: La pacienții la care apare icter sau prezintă o creștere marcată a valorilor serice ale enzimelor hepatice în timpul administrării de inhibitori ECA, tratamentul cu inhibitor ECA trebuie întrerupt și instituit tratament adecvat; este necesară precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată
- Dializă peritoneală: apariția unui efluent peritoneal tulbure la pacienții care efectuează dializă peritoneală. Turbiditatea este determinată de creșterea concentrației trigliceridelor în efluentul peritoneal;
- Neutropenie/agranulocitoză: Enalaprilul trebuie utilizat cu prudență maximă la pacienții cu boală vasculară de colagen, la cei care urmează tratament cu imunosupresoare, alopurinol, procainamidă sau dacă sunt prezenți mai mulți dintre acești factori de risc, mai ales în prezența unei insuficiențe renale preexistente. Dacă se utilizează enalapril la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului de leucocite, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze medicului orice semn de infecție;
- Hipersensibilitate/angioedem: poate să apară în orice moment pe parcursul tratamentului. În astfel de cazuri, trebuie întreruptă imediat administrarea de enalapril iar pacientul trebuie monitorizat cu atenție, pentru asigurarea faptului că simptomele au dispărut complet, înainte de externarea din spital;
- Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării cu venin de insecte: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare desensibilizare;
- Reacții anafilactoide în timpul LDL-aferezei: întreruperea temporară a administrării inhibitorului ECA, înainte de fiecare procedură de afereză;
- La pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau insulină: inițierea terapiei cu inhibitor ECA cu monitorizare strictă în special în prima lună, pentru depistarea hipoglicemiei;
- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu cu enalapril nu este recomandată; asocierea cu blocante ale receptorilor de angiotensină II sau cu aliskiren nu este recomandată; inductorii CYP3A4 (fenitoină, carbamazepină, rifampicină) reduc concentrația plasmatică a lercanidipinei;
- Administrare concomitentă cu sacubitril/valsartan. Terapia cu enalapril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan;
- Rasa neagră: eficiență mai redusă;
- Alăptare: enalapril-lercanidipină nu este recomandat în timpul alăptării;
- Pentru detalii, se va consulta RCP.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Hipotensiune arterială simptomatică, apariția efectelor adverse majore conform RCP

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă, medicină de familie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii din alte specialități. ”

23. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 280 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 281 cod (C09DB05): DCI COMBINAȚII (IRBESARTANUM+AMLODIPINUM) cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 281 cod (C09DB05): DCI COMBINAȚII (IRBESARTANUM+AMLODIPINUM)

I. Indicația terapeutică – hipertensiune arterială esențială la pacienții adulți

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu hipertensiune arterială esențială a căror tensiune arterială este deja controlată cu irbesartan și amlodipină administrate în asociere la aceleași doze ca și cele din medicamentul combinat.

III. Criterii de excludere/contraindicații:

- Hipersensibilitate la irbesartan, amlodipină, derivați de dihidropiridină sau la oricare dintre excipienții enumerați în RCP;
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen);
- Obstrucționarea tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică de grad înalt);
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut;
- Trimestrele al doilea și al treilea de sarcină;
- Hipotensiune arterială severă;
- Utilizarea concomitentă cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (rata de filtrare glomerulară (RFG)<60 mL/min/1,73 m²)

IV. Tratament

- Tratamentul cu combinația în doză fixă trebuie inițiat numai după stabilirea dozelor adecvate pentru fiecare componentă (amlodipină și irbesartan). Doza zilnică recomandată este de 1 comprimat pe zi, cu sau fără alimente;
- Doza maximă recomandată este de irbesartan 300 mg/amlodipină 10 mg;
- Utilizarea la pacienți vârstnici: Schemele obișnuite de administrare sunt recomandate la vârstnici, dar, din cauza prezenței amlodipinei, creșterea dozei trebuie efectuată cu grijă;
- Utilizarea la pacienți cu insuficiență renală: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală;
- Utilizarea la pacienți cu insuficiență hepatică: din cauza prezenței amlodipinei, medicamentul trebuie administrat cu precauție;

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Criza hipertensivă: nu există date privind siguranța și eficacitatea;
- Depleție volemică și sodică: trebuie corectate înainte de inițierea tratamentului cu combinația în doză fixă de irbesartan/amlodipină;
- Hipertensiune arterială renovasculară: risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală;
- Tratament concomitent: administrarea concomitentă de litiu și irbesartan ;
- Stenoză valvulară aortică și mitrală, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă: este indicată o precauție specială;
- Aldosteronism primar: utilizarea irbesartanului nu este recomandată;
- Sarcină: atunci când este confirmată sarcina, tratamentul cu irbesartan/amlodipină, combinație în doză fixă trebuie întrerupt cât mai curând posibil și, dacă este cazul, trebuie inițiat un tratament alternativ

- Insuficiență cardiacă: amlodipina trebuie administrată cu precauție;
- Insuficiență hepatică: tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu doza aflată la limita inferioară a intervalului de doze și este necesară precauție atât la inițierea tratamentului, cât și la creșterea dozei;
- Pentru detalii, se va consulta RCP.

VI. Monitorizarea tratamentului/criterii de evaluare a eficacității terapeutice

- Monitorizarea tensiunii arteriale, uree, creatinină, potasiu serice.

VII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

- Hipotensiune arterială simptomatică, apariția efectelor adverse majore conform RCP

VIII. Prescriptori

Inițierea se face de către medicii din specialitatea cardiologie, medicină internă, medicină de familie. Continuarea tratamentului se face de către medicul cardiolog, medicină internă, medicină de familie sau pe baza scrisorii medicale de către medicii din alte specialități.”

24. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 281 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 282 cod (D11AH05-A): DCI DUPILUMABUM

I.Indicații terapeutice

Dupilumab este indicat la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, ca tratament add-on pentru astm sever de tip T2 - caracterizat conform GINA, care este inadecvat controlat cu doze mari de corticosteroizi inhalatori plus un alt medicament utilizat ca tratament de întreținere.

Inflamația de tip T2 este o componenta importanta in mecanismul fiziopatologic al astmului. Dupilumab este un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG4 care exercită o acțiune inhibitorie asupra semnalizării celulare a interleukinei-4 (IL-4) și interleukinei-13(IL-13).

Dupilumab inhibă semnalizarea celulară a IL-4 prin intermediul receptorului de tip I (IL-4 R α / γ c), precum și semnalizarea celulară a IL-4 și IL-13 prin intermediul receptorului de tip II (IL-4 R α /IL-13R α). IL-4 și IL-13 sunt factorii principali implicați în afecțiunile inflamatorii de tip T2 la om, cum este astmul de tip T2.

La pacienții tratați cu Dupilumab asistăm la blocarea timpurie a inflamației de tip T2, accesând receptorii specifici pentru IL-4 și IL-13 impactând în cascada un număr mare de mediatori proinflamatori.

II. Criterii de includere a pacienților cu astm sever în tratament cu Dupilumab

a) Criterii de includere:

1. Adulți și adolescenți cu astm sever cu vârsta de 12 ani și peste;
2. Pacienți cu astm sever inadecvat controlat cu doze mari de CSI sau controlați doar cu CSO (fie cea mai mică doză posibilă de CSO în cure intermitente, fie pacienți corticodependenți) care la evaluarea fenotipului de astm sever de tip T2, conform recomandărilor Strategiei Globale pentru Managementul și Prevenirea Astmului (GINA 2021) încă prezintă:
 - Eozinofile în sânge ≥ 150 elemente/ μ L sau
 - FeNO ≥ 20 ppb sau
 - Eozinofile în sputa $\geq 2\%$ sau
 - Elemente ale astmului alergic (inclusiv IgE crescut >30 UI) sau
 - Necesitatea menținerii CSO pentru a asigura controlul și lipsa exacerbarilor frecvente: frecvente (≥ 2 /an) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbari severe (≥ 1 /an) care necesită spitalizare.

(Se recomandă repetarea eozinofilelor din sânge sau FeNO până la 3x, cu cea mai mică doză posibilă de CSO)
3. Management al astmului prescris de către medicul specialist, cu durată de urmărire de minimum 6 luni, care să includă:
 - a. tratament cu corticosteroizi inhalatori în doză mare, conform recomandărilor GINA (Anexa 1), în asocieră cu beta-2 agonist cu durată lungă de acțiune (tehnică inhalatorie corectă și aderență la tratament confirmată de medicul curant);
 - b. managementul corect al comorbidităților (rinosinuzită cronică, reflux gastroesofagian, tulburări psihice etc.) sau al altor condiții (fumatul de țigarete);
4. Lipsa de control al astmului, conform ghidului GINA 2021, definită prin una dintre:
 - a. control redus al simptomelor (simptome frecvente sau utilizarea frecventă a terapiei de ameliorare a simptomelor, activitate limitată de astm, treziri nocturne cauzate de astm);

- b. exacerbări frecvente ($\geq 2/\text{an}$) care necesită corticosteroizi orali sau exacerbări severe ($\geq 1/\text{an}$) care necesită spitalizare.

*CSO – corticoterapie orală

*CSI - corticoterapie inhalatorie

*FeNO – fracția de oxid nitric în aerul exhalat

b) Criterii de excludere din tratamentul cu Dupilumab

Hipersensibilitate/intoleranță la dupilumab sau la unul din excipienți

III. Tratament

1. Posologie

Doza recomandată la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste):

- la următoarele categorii de pacienți se recomandă o doză inițială de 600 mg (două injecții de 300 mg), urmată de administrarea a 300 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni
 - pacienți cu astm sever și care se află în tratament de menținere cu corticosteroizi orali
 - pacienți cu astm sever și dermatită atopică moderată până la severă concomitentă
 - adulți cu astm sever și cu rinosinuzită cronică severă concomitentă, însoțită de polipoză nazală
- Pentru toți ceilalți pacienți, se recomandă o doză inițială de 400 mg (două injecții de 200 mg), urmată de administrarea a 200 mg ca injecție subcutanată la interval de 2 săptămâni.

2. Durata terapiei: dupilumab este indicat în tratamentul pe termen lung. Decizia de a continua terapia trebuie stabilită cel puțin anual, în funcție de severitatea afecțiunii și controlul exacerbărilor.

3. Mod de administrare

Dupilumab se administrează injectabil subcutanat la nivelul coapsei sau abdomenului, cu excepția unei

zone circulare cu o rază de 5 cm situată periombilical. Dacă injecția este administrată de o altă persoană, poate fi utilizată și regiunea superioară a brațului.

Pentru doza inițială de 600 mg se administrează consecutiv două injecții de Dupixent 300 mg, în două

locuri de administrare diferite.

Se recomandă utilizarea alternativă a locurilor de administrare a injecției, la fiecare injecție în parte.

Dupilumab nu trebuie administrat injectabil la nivelul pielii sensibile, lezate sau care prezintă echimoze ori cicatrici.

Un pacient își poate autoadministra injectabil dupilumab sau persoana care îngrijește pacientul poate

administra dupilumab dacă medicul curant stabilește că acest lucru este adecvat.

Se recomandă ca prima doză să se administreze sub supraveghere medicală.

Pacienților și/sau persoanelor care îngrijesc pacienții trebuie să li se asigure instruirea corespunzătoare

privind pregătirea și administrarea dupilumab, anterior utilizării,

Stiloul injector (pen-ul) preumplut de dupilumab nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani.

4. Reacții adverse posibile

Reacții de hipersensibilitate: Dacă apare o reacție de hipersensibilitate sistemică (imediată sau întârziată), administrarea dupilumab trebuie întreruptă imediat și trebuie inițiată terapia adecvată.

Au fost raportate cazuri de reacție anafilactică, angioedem și boală a serului/reacții asemănătoare cu boala serului. Cazurile de reacție anafilactică și angioedem au debutat în decurs de câteva minute până la șapte zile după administrarea injectabilă a dupilumab

Alte reacții adverse frecvente pot fi: reacții la locul de administrare al injecției (inclusiv eritem, edem, prurit, durere și inflamație), conjunctivită, artralgie, herpes oral și eozinofilie. Au fost raportate cazuri rare de boală a serului, reacții asemănătoare cu boala serului, reacție anafilactică și keratită ulcerativă

Raportarea reacțiilor adverse. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adverse suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (<https://adr.anm.ro>).

IV. Atenționari și precauții speciale pentru utilizare

1. Pacienții care prezintă infestări cu helminți preexistente trebuie tratați înainte de inițierea tratamentului cu dupilumab. Dacă pacienții se infestază în timpul tratamentului cu dupilumab și nu răspund la tratamentul antihelmintic, administrarea dupilumab trebuie întreruptă până la eliminarea infestării.
2. Vaccinurile vii și vaccinurile vii atenuate nu trebuie administrate concomitent cu dupilumab, întrucât siguranța și eficacitatea clinică nu au fost încă stabilite. Se recomandă ca imunizarea pacientului cu vaccinuri vii și vaccinuri vii atenuate să fie adusă la zi, în conformitate cu ghidurile în vigoare privind imunizarea, înainte de administrarea tratamentului cu dupilumab.
3. Dupilumab nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial justifică riscul posibil pentru făt. Se recomandă și opinia medicului ginecolog. Nu se cunoaște dacă dupilumab se excretă în laptele uman sau se absoarbe sistemic după ingestie. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu dupilumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie. Se recomandă și opinia medicului pediatru/neonatolog.
4. Administrarea corticosteroizilor pe cale sistemică, topică sau inhalatorie nu trebuie întreruptă brusc la inițierea tratamentului cu dupilumab. Scăderea dozei de corticosteroizi, dacă este cazul, trebuie efectuată progresiv și sub directă supraveghere a unui medic.
5. Pacienții trebuie instruiți să solicite asistență medicală în cazul în care astmul nu este controlat sau dacă se agravează după inițierea tratamentului.
6. Intercurențele respiratorii aparute pe perioada tratamentului cu dupilumab nu necesită întreruperea tratamentului cu dupilumab, și trebuie manageriate conform practicii curente de tratament al exacerbărilor.

V. Monitorizarea tratamentului cu dupilumab

Evaluarea tinte terapeuțice de către medicul specialist curant privind severitatea bolii și a gradului de control al exacerbărilor se va face cel puțin la 12 luni de la inițierea tratamentului, prin următorii parametri (comparative cu valorile preexistente inițierii tratamentului cu dupilumab):

1. controlul astmului prin chestionar ACT sau ACQ (Anexele 2 și 3);
2. frecvența exacerbărilor severe;
3. spirometrii minim 3 pe an.

Pe baza acestor parametri medicul specialist curant va clasifica răspunsul la tratament ca:

1. **răspuns favorabil complet** toate criteriile:
 - ameliorarea scorului simptomatic ACT cu minimum 3 pct sau a scorului simptomatic ACQ cu minimum 0.5 pct;
 - ameliorarea sau menținerea funcției pulmonare;
 - reducerea frecvenței exacerbărilor severe în ultimul an;
2. **răspuns parțial favorabil** (cel puțin 1 criteriu de răspuns favorabil);
3. **răspuns nefavorabil** (niciun criteriu de răspuns favorabil) sau agravare.

Tratamentul va fi continuat numai pentru pacienții la care se menține răspunsul favorabil (complet sau parțial) pe perioada nedeterminată, în baza evaluării anuale.

VI. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Oprirea tratamentului cu dupilumab se face prin:

1. Decizia unilaterală a pacientului de a întrerupe tratamentul;

2. Decizia medicală de întrerupere a tratamentului în cazul intoleranței la tratament sau răspunsului nefavorabil (lipsa răspunsului)

VII. Prescriptori

Medicii din specialitățile pneumologie, alergologie și imunologie clinică, pneumologie pediatrică.

Anexa 1. Dozele zilnice mici, medii și mari de corticosteroizi inhalatori. GINA 2021

Adulți și adolescenți (> 12 ani)			
Corticosteroid inhalator	doză zilnică (mcg) (doza măsurată)		
	Mica	Medie	Mare
Beclometazonă dipropionat (CFC)	200-500	500-1000	≥1000
Beclometazonă dipropionat (HFA)	100-200	200-400	≥400
Budesonidă (DPI)	200-400	400-800	≥800
Ciclesonidă (HFA)	80-160	160-320	≥320
Fluticazonă furoat (DPI)	100	n/a	≥200
Fluticazonă propionat (DPI)	100-250	250-500	≥500
Fluticazonă propionat (HFA)	100-250	250-500	≥500
Mometazonă furoat	110-220	220-440	≥440
Triamcinolon acetamid	400-1000	1000-2000	≥2000

Anexa 2. Chestionar privind controlul asupra astmului (ACT™)

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

Interpretare:

- 1 - total necontrolat
2 - slab controlat

3 - relativ controlat

4 - bine controlat

5 - total controlat

Anexa 3. Asthma Control Questionnaire®(ACQ)

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

Interpretare

0.0 - 0.75 – total controlat

0.75 - 1.5 – partial controlat

>1.5 – necontrolat”

25. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 282 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 283 cod (H05AA03): DCI PARATHYROID HORMONE cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 283 cod (H05AA03): DCI PARATHYROID HORMONE

Definiție. Insuficiența paratiroidiană sau hipoparatiroidismul reprezintă o situație patologică determinată de hipofuncția glandelor paratiroide și este caracterizată de hipocalcemie asociată cu valori ale parathormonului (PTH) scăzute sau la limita inferioară a normalului (hipocalcemie cu PTH inadecvat scăzut) .

Epidemiologie. Hipoparatiroidismul este rar întâlnit în practica clinică curentă, fiind încadrat în rândul bolilor „orfane” de către Comisia europeană (www.ema.europa.eu/ema/index.jsp). În ceea ce privește prevalența exactă a bolii, există foarte puține date publicate.

Etiologie

Cea mai frecventă cauză a hipoparatiroidismului la adulți o constituie lezarea sau îndepărtarea chirurgicală a glandelor paratiroide în cursul unei operații pe tiroidă. Hipoparatiroidismul tranzitor după intervențiile chirurgicale pe tiroidă este relativ frecvent, însă insuficiența paratiroidiană cronică parțială sau totală este destul de rar întâlnită. Incidența insuficienței paratiroidiene postoperatorii variază foarte mult de la un centru la altul, fiind influențată de experiența chirurgului și de tipul intervenției chirurgicale. În centre cu experiență în chirurgia tiroidei, insuficiența paratiroidiană cronică a fost raportată la 0,9-1,6% dintre cazuri. În schimb, insuficiența paratiroidiană tranzitorie a fost raportată mult mai frecvent, la 6,9-46% dintre cazuri. Diagnosticul de insuficiența paratiroidiană cronică se stabilește atunci când hipoparatiroidismul persistă mai mult de 6 luni postoperator.

A doua cauză de hipoparatiroidism la adulți o constituie etiologia autoimună. Aceasta poate să fie izolată sau în cadrul unei poliendocrinopatii autoimune. În aceste cazuri insuficiența paratiroidiană este determinată de anticorpi ce se dezvoltă împotriva receptorului pentru calciu (anticorpi anti-CaSR), pe care-l blochează, astfel fiind inhibată secreția PTH-ului.

Cauzele genetice ale hipoparatiroidismului trebuie luate în considerare mai ales la copii. Insuficiența paratiroidiană cronică poate fi întâlnită în cadrul sindromului de George sau poate fi determinată de mutații care afectează gena ce codează pre-pro-PTH sau senzorul de calciu (CaSR) de la nivelul celulei paratiroidiene.

Hipomagnezemia severă sau hipermagnezemia pot să inducă un hipoparatiroidism funcțional. Un nivel seric normal al magneziului este esențial pentru secreția normală a PTHului și pentru acțiunea hormonului la nivelul receptorilor renali sau osoși. Corectarea nivelului anormal de magneziu determină restabilirea unei funcții normale a paratiroidelor.

Uneori etiologia hipoparatiroidismului nu poate fi stabilită, acesta fiind etichetat ca idiopatic (vezi anexa 1).

Fiziopatologie.

În toate cazurile, indiferent de etiologia insuficienței paratiroidiene, scăderea secreției de parathormon diminuează absorbția calciului la nivelul intestinului și reduce activitatea osteocitelor și osteoclastelor. La nivelul rinichiului scade fosfaturia. Tot la acest nivel, în lipsa PTH-ului scade hidroxilarea vitaminei D.

Consecințele sunt reducerea concentrației calciului din sânge și creșterea fosfatemiei. Hipocalcemia duce la creșterea excitabilității neuro-musculare, senzitive, vegetative și a sistemului nervos central. Tulburările trofice sunt secundare hipocalcemiei, iar o parte din fosfatul tricalcic ce se formează în circulație datorită hiperfosfatemiei, se depune în oase, viscere și vase. La o scădere a calcemiei totale sub 7 mg/dl poate apărea criza de tetanie.

DIAGNOSTIC DE LABORATOR ȘI PARACLINIC

Diagnosticul pozitiv rezidă în demonstrarea hipocalcemiei cu PTH normal sau scăzut.

Evaluări recomandate:

1. Parametrii metabolismului fosfo-calcic (obligatorii):

- Calcemia totală corectată (în raport de albuminemie) sau calciul ionic măsurat direct sunt scăzute la mai multe determinări;
- Fosfatemia* este crescută sau la limita superioară a normalului;
- Fosfataza alcalină este normală (în lipsa unor afecțiuni hepatice sau boli inflamatorii intestinale care să justifice o eventuală creștere);
- Calciuria și fosfaturia sunt scăzute;
- Magneziemia trebuie determinată pentru a exclude o hipo- sau hipermagneziemie ca și cauză a insuficienței paratiroidiene;
- 25-OH-vitamina D trebuie determinată pentru a exclude un deficit de vitamina D ca și cauză de hipocalcemie. În deficitul de vitamina D, hipocalcemia este însoțită de o fosfatemie scăzută sau la limita inferioară a normalului și de valori crescute ale PTH.

2. Dozarea PTH-ului (obligatorie): PTH-ul este scăzut, dar poate fi și normal, valoare care este considerată inadecvată în raport cu hipocalcemia (în condițiile unei funcții normale a glandelor paratiroide, hipocalcemia ar fi însoțită de o creștere reactivă a PTH)

3. Explorări electrice:

- Electromiograma (EMG) evidențiază activitate musculară repetitivă – dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;
- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului QT, iar unda T este amplă, ascuțită și simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
- Electroencefalograma (EEG) poate evidenția modificări iritative difuze, fără să existe un traseu caracteristic tetaniei;

4. Testele genetice pot fi utile și sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienței paratiroidiene, atunci când aceasta nu este cunoscută: analiza genei care codifică CaSR, GATA3 sau proteina AIRE (autoimmune regulator), teste pentru diagnosticul sindromului di George;

5. Teste hormonale, utile pentru diagnosticul altor insuficiențe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune.

**Termenul de fosfatemie este sinonim în acest protocol cu cel de fosforemie și reprezintă concentrația fosforului anorganic din plasma sanguină*

TRATAMENT

Tratamentul în hipoparatiroidism urmărește înlăturarea simptomelor induse de hipocalcemie și creșterea calității vieții pacienților. **Tratamentul profilactic** se referă la o serie de precauții care trebuie luate în cursul operațiilor pe tiroidă și paratiroide.

Tratamentul igieno-dietetic presupune administrarea unei diete bogată în lactate și săracă în fosfați. Dintre alimente, laptele și brânzeturile reprezintă cea mai importantă sursă alimentară de calciu.

Obiectivele tratamentului în insuficiența paratiroidiană sunt:

- normalizarea calcemiei sau cel puțin menținerea ei la valori apropiate de limita inferioară a normalului,
- dispariția simptomelor și semnelor clinice determinate de hipocalcemie,
- menținerea excreției urinare de calciu în limite normale,
- normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu-fosfat să fie sub $55\text{mg}^2/\text{dl}^2$

Tratamentul de urgență, în criza de tetanie, trebuie instituit rapid. Scăderea calcemiei se combate cu calciu gluconic 10% administrat în injecție intravenoasă lent, 20 - 60 ml, dar doza poate fi și mai mare. Practic nu se scoate acul din venă până când nu se rezolvă criza de tetanie. Uneori este necesară continuarea administrării de calciu gluconic în perfuzie lentă cu ser sau glucoză. Se asociază întotdeauna și un sedativ injectabil intramuscular, cum ar fi Fenobarbital, Diazepam, Clorpromazină, etc.

Tratamentul de fond se face prin administrarea vitaminei D activată și a preparatelor de calciu. Acest tratament are ca obiectiv menținerea calcemiei la limita inferioară a normalului, prevenirea crizelor de tetanie și a complicațiilor determinate de hipocalcemie.

Vitamina D se asociază obligatoriu preparatelor de calciu orale, recomandabil sub formă activată, deoarece în insuficiența paratiroidiană este redusă hidroxilarea renală a vitaminei D, aceasta fiind dependentă de PTH. Se recomandă Alpha-D3 (Alpha-calcidol) 0,5-4 $\mu\text{g}/\text{zi}$ sau Calcitriol în doză de 0,25-2 $\mu\text{g}/\text{zi}$.

Calciul necesar poate proveni din suplimente administrate oral sau din alimentație. Se recomandă un aport zilnic de calciu elemental de 800-2000 mg/zi , administrat în mai multe prize. Capacitatea de absorbție a calciului este limitată la 500 mg per administrare, de aceea se recomandă ca tratamentul să fie divizat în mai multe prize zilnice. Este bine ca administrarea să se facă în timpul mesei sau după mâncare, eventual cu o băutură pe bază de citrice, pentru creșterea acidității gastrice, ce favorizează ionizarea și absorbția calciului. Calciul cel mai folosit este carbonatul de calciu. Citratul de calciu se recomandă pacienților cu aclorhidrie sau celor ce folosesc antisecretoarii gastrice.

Tratamentul substitutiv cu PTH intact (rhPTH(1-84)) sau analogi de PTH (rhPTH(1-34)) nu se recomandă de rutină.

I. INDICAȚII TERAPEUTICE

Hormonul paratiroidian (ADNr) este indicat ca tratament adăugat la pacienții adulți cu hipoparatiroidism cronic, care nu poate fi controlat în mod adecvat doar cu terapia standard cu preparate de calciu și vitamina D activată.

Scopul tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) este de a obține controlul calcemiei și de a reduce simptomele. Optimizarea parametrilor metabolismului fosfo-calcic trebuie să se realizeze cu respectarea ghidurilor terapeutice curente pentru tratamentul hipoparatiroidismului.

Înainte de inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) și în timpul acestuia:

- Este necesară confirmarea faptului că rezervele de 25-OH vitamina D sunt suficiente.
- Este necesară confirmarea faptului că valoarea magneziului seric se încadrează în intervalul de referință.

II. CRITERII DE INCLUDERE ÎN TRATAMENTUL CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

1. Pacienți cu vârsta peste 18 ani

2. Se încadrează în una din următoarele situații:

- a. Hipoparatiroidism cronic imposibil de controlat sub tratament standard (reprezentat de calciu și analogi activi de vitamina D în doze maxime cel puțin 6 luni) și calcemie sub 8 mg/dl (2.0mmol/l) sau semne și simptome de hipocalcemie și calcemie serică corectată < 8,2 mg/dl (2.05mmol/l).
- b. Hipoparatiroidism sub terapie standard în dozele maxime cu persistența a minim 2 din următoarele criterii:
 - hipercalciurie >300 mg/24h sau >4mg/kgc/24h
 - hiperfosfatemie >6 mg/dl
 - produs calciu x fosfor serice >55mg²/dl²
 - nefrolitiază
 - nefrocalcinoză
 - boală cronică renală cu rata de filtrare glomerulară <60 ml/min (calculată prin formula CKD EPI sau MDRD)

3. Parametrii de evaluare minimă și obligatorie pentru inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr)

- dosar medical cu documentarea etiologiei hipoparatiroidismului și schemei de tratament urmate (durată, preparate, posologie)
- metabolism fosfo-calcic – calciu total, fosfor, magneziu, fosfatază alcalină, albumină,
- creatinină, rata de filtrare glomerulară (calculată prin formula CKD EPI sau MDRD), ionogramă serică – sodiu, potasiu
- valori PTH scăzute sau inadecvate pentru valoarea calcemiei serice corectate
- valori ale 25 OH vitamina D > 20 ng/ml

4. Evaluări complementare - nu sunt obligatorii pentru inițierea terapiei:

- Electromiograma (EMG) evidențiază activitate musculară repetitivă – dublete, triplete sau multiplete în repaus sau după hiperpnee;
- Electrocardiograma (ECG) prezintă modificări caracteristice: alungirea intervalului Q-T, iar unda T este amplă, ascuțită și simetrică; modificările ECG se remit după administrarea de calciu I.V.;
- Electroencefalograma (EEG) poate evidenția modificări iritative difuze, dar fără ca să existe un traseu caracteristic tetaniei;

- Testele genetice pot fi utile și sunt indicate pentru a stabili etiologia insuficienței paratiroidiene, atunci când aceasta nu este cunoscută: analiza genei care codifică CaSR, GATA3 sau proteina AIRE (autoimmune regulator), teste pentru diagnosticul sindromului di George;
- Teste hormonale, utile pentru diagnosticul altor insuficiențe hormonale, în cadrul poliendocrinopatiilor autoimune

III. SCHEMA TERAPEUTICĂ A PACIENTULUI ÎN TRATAMENT CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

a) *Mod de administrare* - Hormonul paratiroidian (ADNr) este adecvat pentru autoadministrare de către pacient. Pacienții trebuie să fie instruiți de către medicul care prescrie sau de asistenta medicală cu privire la tehnica de injectare corectă, în special în timpul perioadei de inițiere a tratamentului. Fiecare doză trebuie administrată prin injectare subcutanată, o dată pe zi, în fiecare zi în cealaltă coapsă. Este interzis ca hormonul paratiroidian (ADNr) să fie administrat intravenos sau intramuscular.

b) *Doze*

1. Tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 50 micrograme, o dată pe zi, administrată prin injectare subcutanată la nivelul coapsei (a se injecta alternativ, în fiecare zi, în cealaltă coapsă).
2. La pacienții care utilizează vitamina D activă, doza de vitamina D activă trebuie scăzută cu 50%, dacă valoarea calciului seric înainte de inițierea tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) depășește 7,5mg/dl (1,87 mmol/l).
3. La toți pacienții se va menține doza de supliment de calciu.
4. Doza de vitamina D activă sau de supliment de calciu sau ambele trebuie ajustate în funcție de valoarea calciului seric și de evaluarea clinică (adică semne și simptome de hipocalcemie sau hipercalcemie).
5. Se repetă pasul 4 până când sunt atinse obiectivele tratamentului (vezi mai sus)

c) *Ajustarea dozelor* - în tabelul nr. 1 sunt prezentate recomandări de ajustare a dozei de ADNr, de vitamina D activă și de supliment de calciu, în funcție de valoarea calciului seric (Conversie calciu 1 mmol/l = 4 mg/dl)

Tabelul 1. Ajustarea dozei de hormon paratiroidian (ADNr), vitamina D activă și de supliment de calciu

Valoarea calcemiei înainte de administrare	A se ajusta primul	A se ajusta al doilea	A se ajusta al treilea
	Hormonul paratiroidian (ADNr)	Formele de vitamina D activă	Suplimentul de calciu
Peste limita superioară a normalului (10,2 mg/dl sau 2,55 mmol/l)*	A se lua în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului cu PTH (ADNr) și a se reevalua tratamentul cu ajutorul calcemiei	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**	A se reduce doza
Mai mare de 9 mg/dl (2,25 mmol/l) și sub limita superioară a normalului (10,2 mg/dl sau 2,55 mmol/l)*	A se lua în considerare reducerea dozei	A se reduce doza sau a se întrerupe administrarea**	Nu se efectuează nici o modificare sau se reduce doza dacă administrarea de vitamina D activă a fost întreruptă deja înainte de această etapă a stabilirii treptate a dozei

Mai mic sau egal cu 9 mg/dl (2,25 mmol/l) și peste 8 mg/dl (2 mmol/l)	Nici o modificare	Nici o modificare	Nici o modificare
Sub 8 mg/dl (2 mmol/l)	A se lua în considerare creșterea dozei, după cel puțin 2-4 săptămâni de tratament cu doza stabilă	A se mări doza	A se mări doza
*Limita superioară a normalului poate diferi în funcție de laborator ** A se întrerupe administrarea la pacienții care utilizează cea mai mică doză disponibilă			

d) Reacții adverse - Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse în rândul pacienților tratați cu hormonul paratiroidian (ADNr) au fost hipercalcemia, persistența hipocalcemiei și manifestările clinice asociate cu acestea, inclusiv cefalee, diaree, vărsături, parestezie, hipoestezie și hipercalcemie. În studiile clinice, aceste reacții au fost în general de severitate ușoară până la moderată și tranzitorii, și au fost abordate terapeutic prin ajustarea dozelor de hormon paratiroidian (ADNr), calciu și/sau vitamina D activă.

IV. CRITERIILE DE EVALUARE A EFICACITĂȚII TERAPEUTICE URMĂRITE ÎN MONITORIZAREA PACIENȚILOR DIN PROGRAMUL TERAPEUTIC CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

Reevaluările pentru monitorizarea pacienților din programul terapeutic cu hormon paratiroidian (ADNr) vor fi efectuate de un medic specialist endocrinolog, numit mai jos medic evaluator.

1. Perioadele de timp la care se face evaluarea (monitorizarea sub tratament)

- a. Evaluări la 2-5 zile la ajustări ale dozelor de tratament până la stabilizarea calcemiei în limite normale
- b. Evaluări periodice la 6 luni în cazul stabilizării calcemiei:
 - evaluarea simptomatologiei, chestionare de calitate a vieții
 - metabolism fosfo-calcic – calcemie serică totală, albumină, fosfor seric, magneziu, fosfatază alcalină, calciurie/24h, creatinină, rată de filtrare glomerulară
 - documentare niveluri adecvate vitamina D – dozare 25 OH vitamina D cu valori >20ng/ml
 - evaluări complementare – electrocardiogramă

2. Criterii de eficacitate terapeutică:

- concentrație a calciului seric înainte de administrarea dozei zilnice de hormon paratiroidian (ADNr) de 8-9 mg/dl (2,0 - 2,25 mmol/l) și o concentrație a calciului seric la 8-12 ore după administrare <10,2 mg/dl (2,55 mmol/l)
- dispariția simptomelor și semnelor clinice determinate de hipocalcemie,
- menținerea excreției urinare de calciu în limite normale,
- normalizarea fosfatemiei, astfel încât produsul calciu x fosfor să fie sub 55mg² /dl²

3. Criterii de ineficiență terapeutică:

- simptomatologie necontrolată
- valori ale calcemiei <8 mg/dl (2mmol/l) înainte de administrarea hormonul paratiroidian (ADNr)
- calciurie peste limita superioară a valorilor normale pentru vârstă și sex
- produs calciu x fosfor peste 55 mg² /dl²

V. CRITERIILE DE EXCLUDERE SAU ÎNTRERUPERE A TRATAMENTULUI CU HORMONUL PARATIROIDIAN (ADNr)

Hormonul paratiroidian (ADNr) este contraindicat la pacienții:

- cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- care sunt tratați sau au fost tratați anterior prin radioterapie la nivelul scheletului
- cu tumori maligne la nivelul scheletului sau metastaze osoase
- care au risc inițial crescut de osteosarcom, cum sunt pacienții cu boala Paget osoasă sau tulburări ereditare
- cu valori crescute inexplicabile ale fosfatazei alcaline specific osoase
- cu pseudohipoparatiroidism.

Criteria de excludere:

- Oricare din contraindicațiile de mai sus
- Compliantă scăzută – se va monitoriza prin jurnal de administrare al pacientului cu menționarea numărului lotului medicamentului administrat și prin cuantificarea flacoanelor utilizate.

La pacienții la care se suspicionează hipoparatiroidism tranzitor, după o perioadă de 6 luni se va întrerupe tratamentul cu hormonul paratiroidian (ADNr) cu reevaluarea metabolismului fosfo-calcic și reinițiere a terapiei în caz de persistență a hipoparatiroidismului.

Întreruperea temporară sau definitivă bruscă a tratamentului cu hormonul paratiroidian (ADNr) poate duce la hipocalcemie severă și trebuie să fie asociată cu monitorizarea valorilor calciului seric și ajustarea, dacă este necesară, a surselor exogene de calciu și/sau vitamina D activă

VI. PRESCRIPTORI

Inițierea și continuarea tratamentului se face de către medicii endocrinologi, cu respectarea prevederilor prezentului protocol;

Inițierea tratamentului se va face într-o unitate spitalicească cu paturi cu posibilitate de monitorizare a calcemiei la 12 ore.

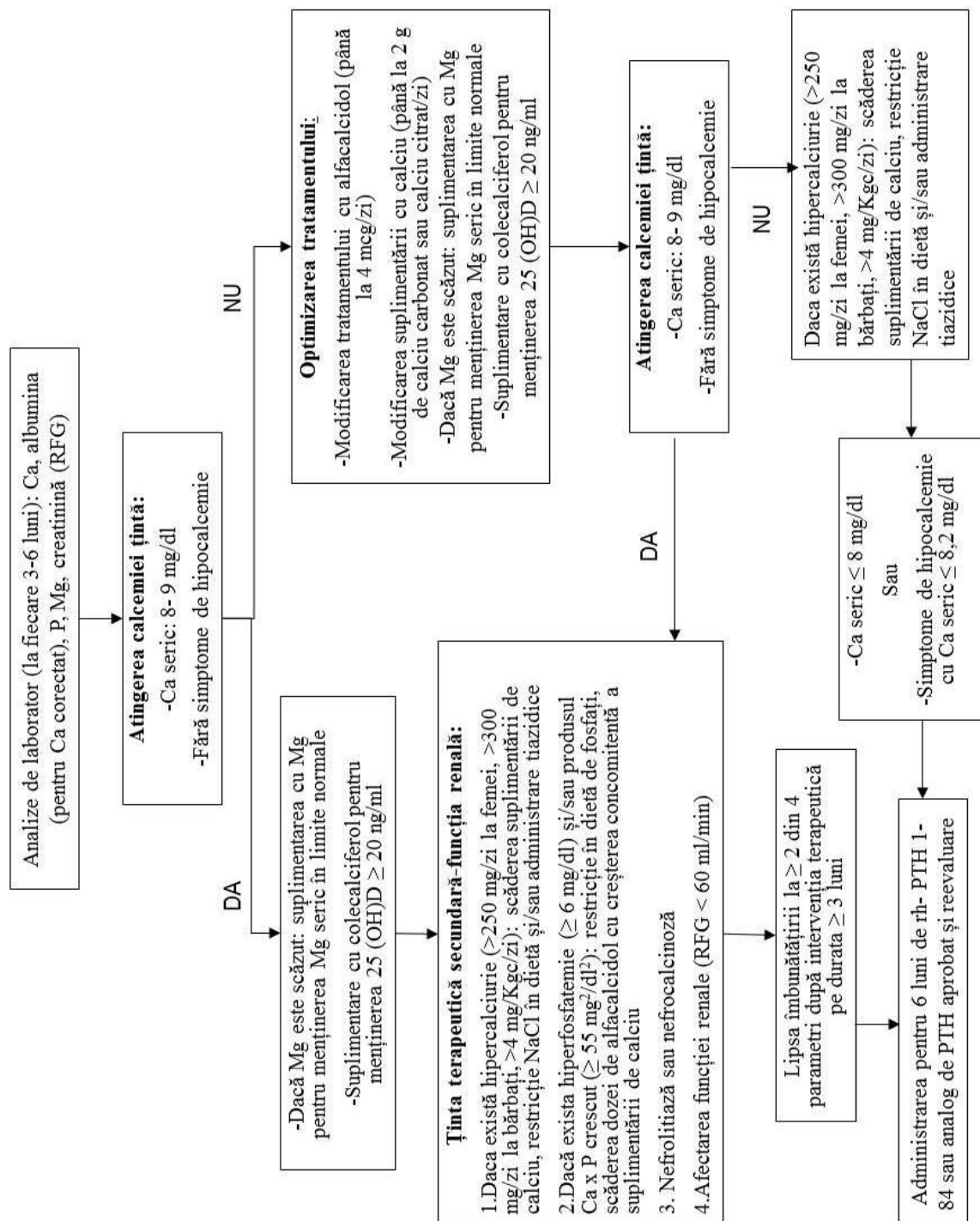
Evaluările periodice sub tratament se efectuează de către medicul endocrinolog și se vor documenta în dosarul de monitorizare al pacientului

Sistarea tratamentului se va face sub supraveghere medicală în unități sanitare cu paturi cu posibilitatea monitorizării calcemiei la 12 ore.

Figura 1 . Schema terapeutică a hipoparatiroidismului

Legendă: P – fosfor, Mg – magneziu, Ca –calciu, Ca x P –produsul calciu x fosfor, RFG –rata filtrării glomerulare

Calciu corectat = Ca total seric (mg/dl) + 0,8 x [4 - albumina serică (mg/dl)]



Anexa 1

Cauzele insuficienței paratiroidiene

Mecanism	Cauza	Comentarii
Insuficiența paratiroidiană lezională	Posttiroidectomie	- extirparea paratiroidelor - necroza ischemică a paratiroidelor
	Postiradiere	-după radioiodoterapie (foarte rar)
	Afectarea secundară a paratiroidelor prin infiltrarea lor cu metale grele	- sarcoidoză - boala Wilson
	Infiltrarea metastatică	- poate fi întâlnită în diverse tumori maligne, dar este foarte rară
	Autoimună	- anticorpii antiparatiroidieni pot fi crescuți - se poate asocia cu alte boli autoimune în poliendocrinopatia autoimună de tip I sau poate fi izolată
	Neonatală (genetică)	- agenezie paratiroidiană izolată - sindromul di George (când se asociază cu aplazie timică) - alte cauze genetice care afectează sinteza PTH
	Idiopatică	- rară, când nu se găsește altă cauză
Insuficiența paratiroidiană funcțională (tranzitorie)	La nou-născut	- indusă de hipercalcemia maternă
	Hipomagnezemia severă	- în anumite afecțiuni cronice ca alcoolism, malnutriție, malabsorbție, diaree, diabet - indusă de unele medicamente: diuretice, aminoglicozide, amfotericina B, ciclosporina - în unele afecțiuni renale însoțite de pierdere urinară de magneziu
	Hipermagnezemia	- după perfuzii cu magneziu - la pacienți cu insuficiență renală care primesc suplimente cu magneziu, antiacide sau laxative care conțin magneziu
	Postchirurgical	- posttiroidectomie - postparatiroidectomie pentru un hiperparatiroidism primar
Rezistență la acțiunea PTH	Pseudohipoparatiroidism	- este o afecțiune genetică în care este afectat receptorul pentru PTH

”

26. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 283 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 284 cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 284 cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM

Infecțiile cu virus respirator sincițial (VRS) reprezintă o cauză importantă de morbiditate în copilărie, fiind principala cauză de spitalizare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, categoria de copii cu risc major de infecții severe fiind a celor cu vârste între 2 și 6 luni. De asemenea, infecțiile cu VRS - bronșiolita, traheobronșita, pneumonia, otita, sinuzita, rinita și crupul - reprezintă o cauză importantă de morbiditate și prin complicațiile pe termen scurt (insuficiență cardiacă, respiratorie, apnee, SIDS) și lung (wheezing recurent, astm bronșic, anomalii ale funcției pulmonare, hiperreactivitate bronșică).

Există câteva categorii de copii cu risc crescut de a prezenta forme severe ale infecțiilor cu VRS, cu incidență crescută a complicațiilor, frecvență și durată prelungită de spitalizare: foștii prematuri (datorită transferului matern redus de *anticorpi și dezvoltării bronhopulmonare insuficiente), copiii cu boală pulmonară cronică (BPC - displazie bronhopulmonară), fibroză chistică, cu anomalii congenitale ale tractului respirator, cei cu anomalii cardiace congenitale semnificative hemodinamice (cu impact asupra funcționalității miocardice și asupra circulației pulmonare) - și cei cu sindroame congenitale sau dobândite de imunodeficiență. Rata mortalității asociate infecțiilor cu VRS poate atinge 10% în cazul grupelor de copii cu risc. De asemenea, virusul respirator sincițial determină frecvent infecții nosocomiale virale în secțiile de neonatologie și pediatrie.

Palivizumab este un produs farmaceutic umanizat de origine murină, obținut prin tehnici de recombinare, care conține anticorpi monoclonali de tip imunoglobulină G1, indicat pentru imunizarea pasivă împotriva VRS pentru prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate VRS la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS.

I. Indicații și criterii de includere

Infecția cu VRS este o infecție sezonieră, cu incidență maximă a îmbolnăvirilor în perioada octombrie-martie iar calendarul de imunizare trebuie să țină cont de această sezonabilitate. Ca atare, administrarea palivizumab trebuie să se facă lunar în lunile octombrie-noiembrie-decembrie-februarie-martie exceptând situațiile în care este raportată la nivel național o schimbare de sezonabilitate a infecțiilor cu VRS.

Categoriile de copii cu risc crescut pentru infecțiile cu VRS eligibili pentru administrarea de palivizumab:

1. prematuri născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VSR
2. copii cu vârsta mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS și care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni

3. copii cu vârsta mai mica de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS cu MCC semnificative hemodinamic:

- boli cardiace congenitale cu flux sangvin pulmonar crescut care necesită terapie pentru controlul hipertensiunii pulmonare: intervenție chirurgicală, terapie intensivă sau terapie farmacologică
- boli cardiace congenitale cianogene
- boli cardiace congenitale cu congestie venoasă pulmonară (valvulopatii aortice sau mitrale, disfuncții ventriculare stângi, cord triatriatum, obstrucții ale venelor pulmonare)
- boli cardiace cu hipertensiune pulmonară
- boli cardiace congenitale asociate cu patologie pulmonară congenitală
- malformații cardiace complexe cu prognostic vital bun (cu soluție terapeutică farmacologică, chirurgicală sau/și intervențională).

4. copiii cu vârsta sub 1 an la debutul sezonului de infecții cu VRS cu:

- sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită
- boli neuromusculare congenitale
- anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare și/sau inferioare
- fibroză chistică.

II. Contraindicații

- reacție anafilactică confirmată la o doză anterioară de palivizumab
- reacție anafilactică anterioară confirmată la orice componentă a palivizumab: histidină, glicină, manitol (E412), apă pentru preparate injectabile
- reacție anafilactică anterioară confirmată la alt tip de anticorpi monoclonali umanizați.

III. Precauții

- Palivizumab se va administra cu prudență pacienților cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare.
- Afecțiunile febrile ușoare precum infecțiile de tract respirator superior nu sunt, de obicei, motiv de amânare a imunizării cu palivizumab.
- Se recomandă amânarea administrării de palivizumab la copiii cu infecții acute moderate sau severe sau afecțiuni febrile în afara situațiilor în care, după opinia medicului, întreruperea imunizării cu palivizumab presupune un risc mai mare
- Palivizumab poate interfera cu testele imune de diagnostic ale infecției cu VRS precum unele din testele antigenice

IV. Administrarea palivizumab

- administrarea de palivizumab se face după informarea corectă a părinților privind rolul acestei imunizări, schema de imunizare, posibilele reacții adverse dar și măsurile de precauție care trebuie respectate în continuare pentru prevenirea infecțiilor cu VRS
- înainte de administrarea palivizumab medicul trebuie să verifice respectarea regulilor privind stocarea și transportul medicamentului (la 2-8°C, fără congelare)
- doza recomandată este de 15 mg/kgc (Greutatea în kg X 15 mg = doza de administrat)
- se administrează 5 astfel de doze la interval de 4 săptămâni (25-30 de zile) pe durata celor 5 luni de sezon VRS
- prima doză ar trebui administrată înainte începerii sezonului VRS
- administrarea se face strict intramuscular
- dacă doza totală de administrat depășește 1 ml aceasta trebuie divizată și administrată în 2 injecții
- administrarea palivizumab trebuie efectuată în siguranță, în cabinete medicale unde există posibilitatea tratării de urgență a reacțiilor anafilactice

- în cazul prematurilor eligibili, se recomandă administrarea primei doze de palivizumab cu 3-5 zile înainte de externare în timpul sezonului de infecții VRS; aceasta permite obținerea unui titru de anticorpi eficace pentru protecția împotriva infecției cu VRS
- pentru a reduce riscul de re-internare în cazul copiilor eligibili pentru imunizarea cu palivizumab și care sunt spitalizați pentru infecții cu VRS se recomandă continuarea administrării lunare a dozelor de palivizumab pe toată durata sezonului VSR
- în cazul copiilor cu malformații caradice care suferă intervenții chirurgicale cardio-vasculare sau by-pass cardiac se recomandă ca o doză de palivizumab de 15 mg/kg să fie administrată post operator, imediat după ce copiii sunt stabiliți, pentru a asigura concentrații plasmatice adecvate de palivizumab; pe parcursul perioadei rămase din sezonul VSR dozele ulterioare trebuie administrate lunar copiilor care continuă să aibă un risc crescut de infecții cu VSR conform punctului 3 din cap. I.

V. Monitorizare

- Tratamentul cu palivizumab nu necesită monitorizare prin investigații de laborator.
- În caz de supradozaj se recomandă monitorizarea pacientului pentru observarea oricăror semne sau simptome ale unor reacții sau efecte adverse și instituirea imediată a tratamentului simptomatic adecvat.

VI. Reacții adverse

Orice reacție adversă sesizată la administrarea de palivizumab trebuie raportată conform legislației în vigoare.

Reacțiile adverse apar în circa 10% din cazuri, cu circa 1% mai mult față de loturile control cu placebo din studii; cele mai frecvent raportate reacții adverse sunt febra, durerea la locul injecției și erupții cutanate. Au fost însă raportate și reacții alergice precum și reacții de tip anafilactic. Au mai fost raportate, rar, și creșteri tranzitorii ale AST, ALT, teste funcționale hepatice anormale, leucopenie, wheezing, rinită, diaree, vărsături, agitație, somnolență, eczemă.

VII. Prescriptori

- a. Indicația/inițierea administrării profilactice de palivizumab se face de către medicii de specialitate neonatologie, pediatrie, cardiologie pediatrică, pneumologie pediatrică, chirurgie cardio-vasculară pediatrică, boli infecțioase pediatrie, în funcție de patologie.
- b. Continuarea imunizării se face de către medicul neonatolog, pediatru și/sau medicul de familie în baza recomandării specificate clar în scrisoarea medicală primite de la medicul din specialitățile menționate la punctul a) care a inițiat profilaxia cu palivizumab.”

27. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 284 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 285 cod (L01XC33): DCI CEMIPLIMABUM cu următorul cuprins:

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

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

Cemiplimab este indicat ca monoterapie în tratamentul pacienților adulți cu carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ.

II. Criterii de includere:

- Varsta peste 18 ani
- Diagnostic de carcinom cutanat cu celule scuamoase metastazat sau local avansat (CCCSm sau CCCSla), care nu sunt candidați eligibili pentru intervenție chirurgicală în scop curativ sau radioterapie în scop curativ
- Formular de consimțământ semnat de pacient
- Status de performanță ECOG <2
- Valori ale constantelor hematologice și biochimice la care, în opinia medicului oncolog curant, tratamentul cu cemiplimab poate fi administrat în siguranță

III. Criterii de excludere:

- Transplant de organe
- Terapie anterioară cu inhibitori ai PD1/PD-L1 sau alți inhibitori de check pointuri imune pentru această indicație terapeutică (nu reprezintă contraindicații utilizarea anterioară în alte indicații terapeutice oncologice)
- Metastaze cerebrale netratate/necontrolate sub tratament
- Status de performanță ECOG ≥ 2
- Boli autoimune care să necesite corticoterapie la doza mai mare de 10 mg/zi de prednison sau echivalent*
- Corticoterapie cronică pentru alte patologii la doza de > 10 mg/zi prednison în ultimele 4 săptămâni*
- Hepatita cronică cu VHB sau VHC și infecția HIV prezintă contraindicații terapeutice doar în condițiile bolii active cu necesar terapeutic*
- Sarcina și alăptarea

* contraindicații relative (la fel ca la celelalte imunoterapice) plus diabet zaharat, și alte afecțiuni / condiții diverse

Criterii de continuare:

- Raspuns tumoral obiectiv (parțial/complet sau boală stabilă) documentat imagistic sau clinic. În condițiile progresiei imaginice se poate continua terapie cu condiția unui beneficiu clinic
- Menținerea consimțământului pacientului

IV. Tratament si mod de administrare

Doza recomandată

Doza recomandata este 350 mg cemiplimab, administrată la interval de 3 săptămâni (Q3W) în perfuzie intravenoasă cu durata de 30 de minute.

Modificări ale dozei

Nu se recomandă scăderi ale dozei. În funcție de siguranța și tolerabilitatea individuale, este posibil să fie necesară temporizarea sau întreruperea administrării (Tabelul 1)

Tabelul 1: Modificări ale tratamentului recomandate			
Reacție adversă^a	Severitate^b	Modificare a dozei	Intervenție suplimentară
Reacții adverse mediate imun			
Pneumonită	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă pneumonita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 2 până la 4 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Colită	Gradul 2 sau 3	Se oprește temporar administrarea .	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea în cazul în care colita sau diareea se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 4 sau Gradul 3, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
	Gradul 2 cu AST sau ALT >3 și ≤5×LSVN	Se oprește temporar administrarea .	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei

Hepatită	sau bilirubină totală >1,5 și $\leq 3 \times \text{LSVN}$	Se reia administrarea dacă hepatita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent ori dacă valorile AST sau ALT revin la valorile ținițiale după încheierea etapei de scădere a dozei de corticosteroid	
	Gradul ≥ 3 cu AST sau ALT $> 5 \times \text{LSVN}$ sau Bilirubină totală $> 3 \times \text{LSVN}$	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Hipotiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază tratamentul de substituție hormonală tiroidiană, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea atunci când hipotiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Hipertiroidism	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când hipertiroidismul revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Tiroidită	Gradul 3 sau 4	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază tratamentul simptomatic
		Se reia administrarea atunci când tiroidita revine la gradul 0 până la 1 sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Hipofizită	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea .	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și tratament de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă hipofizita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
Insuficiență suprarenală	Gradul 2 până la 4	Se oprește temporar administrarea .	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei și terapie de substituție hormonală, după cum este indicat din punct de vedere clinic
		Se reia administrarea dacă insuficiența suprarenală se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent sau este stabilă din perspectiva altor considerente clinice	
		Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază tratamentul cu anti-hiperglicemiant, după cum este indicat din punct de vedere clinic

Diabet zaharat de tip 1	Gradul 3 sau 4 (hiperglicemie)	Se reia administrarea atunci când diabetul zaharat revine la gradul 0 până la 1 sau este stabil din perspectiva altor considerente clinice	
Reacții adverse cutanate	Gradul 2, care persistă mai mult de 1 săptămână, Gradul 3 sau se suspectează sindrom Stevens-Johnson (SJS) ori necroliză epidermică toxică (NET)	Se oprește temporar administrarea .	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi	
	Gradul 4 sau SSJ sau NET con	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi
Reacție adversă cutanată mediată imun sau alte reacții adverse mediate imun la pacienți cărora li s-a administrat anterior idelalisib	Gradul 2	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă reacția cutanată sau alte reacții adverse mediate imun se ameliorează și se mențin la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Gradul 3 sau 4 (excluzând endocrinopatii) sau Gradul 2, recurentă	Se întrerupe definitiv tratamentul	Se inițiază imediat tratamentul, incluzând administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Nefrită însoțită de disfuncție renală	Valori crescute ale creatininei de gradul 2	Se oprește temporar administrarea .	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
		Se reia administrarea dacă nefrita se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
	Valori crescute ale creatininei de gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, urmată de scăderea dozei
Alte reacții adverse mediate imun (incluzând, însă nefiind limitate la encefalomielită paraneoplazică, meningită, miozită, rejet al transplantului de organe solide, boală grefă-contra-	Gradul 2 sau 3, pe baza tipului de reacție	Se oprește temporar administrarea .	Se inițiază tratamentul simptomatic incluzând doza inițială de 1 până la 2 mg/kg/zi prednison sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea progresivă a dozei

gază, sindrom Guillain-Barre, inflamație la nivelul sistemului nervos central,		Se reia administrarea dacă o altă reacție adversă mediată imun se ameliorează și se menține la gradul 0 până la 1 după scăderea dozei de corticosteroid la ≤ 10 mg/zi prednison sau echivalent	
poliradiculoneuropatie demielinizantă inflamatorie cronică, encefalită, miastenia gravis, neuropatie periferică, miocardită, pericardită, purpură trombocitopenică imună, vasculită, artralgie, artrită, astenie musculară, mialgie, polimialgie reumatică, sindrom tiroidită)	<ul style="list-style-type: none"> – Gradul 3, pe baza tipului de reacție sau gradul 4 (excluzând endocrinopatii) – Toxicitate neurologică de gradul 3 sau 4 – Miocardită sau pericardită de gradul 3 sau 4 – Reacție adversă mediată imun de gradul 3, recurentă – Reacții adverse mediate imun de gradul 2 sau 3, persistente, a căror durată atinge sau depășește 12 săptămâni (excluzând – Incapacitate de a scădea doza de corticosteroid la 10 mg prednison sau mai puțin pe zi, sau echivalent, în decurs de 12 săptămâni 	Se întrerupe definitiv tratamentul	Administrarea unei doze inițiale de prednison de 1 până la 2 mg/kg/zi sau echivalent, așa cum este indicat din punct de vedere clinic, urmată de scăderea dozei
Reacții asociate cu administrarea perfuziei^a			
Reacție asociată cu administrarea perfuziei	Gradul 1 sau 2	Se întrerupe administrarea perfuziei sau se micșorează viteza de administrare a perfuziei	Se inițiază tratamentul simptomatic
	Gradul 3 sau 4	Se întrerupe definitiv tratamentul	

Durata tratamentului -până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic

Monitorizarea tratamentului:

Evaluare imagistica periodică (CT sau RMN sau PET-CT sau în funcție de situație, decizia aparținând medicului curant). Interval de evaluare optim 3-6 luni

V. Criterii pentru intreruperea tratamentului:

Progresia obiectivă a bolii (examene imagistice și clinice) în absența beneficiului clinic; tratamentul poate fi continuat la decizia medicului curant și cu acceptul pacientului, dacă progresia imagistica nu este însoțită de deteriorare clinică și/sau pacientul continuă să aibă beneficiu clinic

- **Efecte secundare** (toxice) nerecuperate
- **Decizia medicului**
- **Decizia pacientului** de a întrerupe tratamentul

VI. Prescriptori: medici cu specialitatea oncologie medicală.”

28. La anexa nr. 1, după protocolul terapeutic corespunzător poziției cu nr. 285 se introduce protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 286 cod (M09AX01): DCI ACIDUM HIALURONICUM cu următorul cuprins:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 286 cod (M09AX01): DCI ACIDUM HIALURONICUM

Boala artrozică include un *grup heterogen de afecțiuni*, care prezintă simptome și semne articulare comune, asociate cu defecte în integritatea cartilajului articular și modificări osoase hipertrofice marginale. *Procesul patogenetic afectează întreaga articulație:* cartilajul, sinoviala, osul subcondral, structurile capsulo-ligamentare, dar și musculatura peri-articulară, iar degradarea acestor structuri conduce la o insuficiență a întregii articulații. Artroza constituie principala cauză de limitare a activității cotidiene, dar și de handicap fizic, generând un impact major pentru indivizi, serviciile de sănătate și societate: 80% dintre artrozici prezintă un grad de limitare al mobilității, iar 25% dintre aceștia nu-și pot îndeplini nici măcar activitățile cotidiene, boala afectând major calitatea vieții pacienților suferinzi de artroză.

Gonartroza sau artroza genunchiului este extrem de frecventă și este principală cauză de deficit funcțional la nivelul membrului inferior. Cel mai frecvent sunt afectate atât articulația femuro-patelară cât și articulația tibio-femurală medială, afectarea izolată a articulației tibio-femorale laterale fiind mai rară. Durerea este de departe principala manifestare a gonartrozei, ea se caracterizează prin aceea că se agravează odată cu utilizarea articulației, fiind ameliorată de repaus.

Scopurile tratamentului gonartrozei includ controlarea durerii articulare, reducerea dizabilității secundare artralgiei și ameliorarea calității vieții.

I. Indicația terapeutică :

Acidul hialuronic cu administrare intraarticulară este indicat în gonartroză pentru ameliorarea de durată a durerii, la pacienții adulți.

II. Criterii de includere:

pacienți adulți diagnosticați cu gonartroză, care prezintă durere articulară semnificativă.

III. Criterii de excludere:

- stadiile avansate de gonartroză, cu indicație chirurgicală
- afecțiuni reumatismale inflamatorii active, interesând articulația genunchiului
- infecții cutanate sau de parti moi la nivelul genunchiului, infecții articulare, stări septice,
- alte leziuni cutanate la nivelul genunchiului
- tratament anticoagulant

- tratament cu acid hialuronic intraarticular în ultimele 6 luni.

IV. Tratament (doze, mod de administrare)

Conținutul unui flacon (20 mg/2 ml) sau al unei seringi pre-umplute (20 mg/2 ml) trebuie injectat strict intrarticular la nivelul genunchiului afectat, o dată pe săptămână, timp de 5 săptămâni consecutiv (1 ciclu de tratament=5 administrari), utilizându-se o tehnică aseptica de injectare. Ciclul de tratament poate fi repetat la intervale de cel puțin 6 luni.

Înainte de administrarea Acidului hialuronic, dacă este prezent lichid articular, acesta trebuie aspirat prin artrocenteză și examinat cu atenție, pentru a exclude infecțiile bacteriene.

Dacă pacientul prezintă dureri în timpul injectării procedura trebuie întreruptă. Pacientul trebuie sfătuit să nu solicite genunchiul tratat în primele 48 ore după injecție, evitând orice activitate fizică dificilă sau prelungită. Ulterior, pacienții își pot relua treptat activitatea până la nivelul normal.

V. Contraindicații

Hipersensibilitate la hialuronatul de sodiu sau la oricare dintre excipienții preparatului.

VI. Atenționari și precauții speciale pentru utilizare

Este necesară respectarea unei tehnici corecte de injectare intraarticulară, care trebuie să se desfășoare în condiții de asepsie, pentru evitarea apariției infecției la locul de injectare. O atenție specială trebuie acordată în cazul pacienților cu semne de infecție în apropierea locului de injectare, pentru evitarea apariției artritei bacteriene. Produsul se utilizează numai dacă soluția este clară. Nu se utilizează concomitent cu dezinfectante care conțin săruri cuaternare de amoniu, deoarece acidul hialuronic poate precipita în prezența acestora. Se poate folosi concomitent cu corticosteroizi administrați intra-articular.

VII. Monitorizarea tratamentului

Pacientul trebuie monitorizat pentru evaluarea eficienței terapeutice și apariția unor efecte adverse.

VIII. Criterii pentru întreruperea tratamentului

Absența beneficiului terapeutic (ameliorarea de durată a durerii articulare asociate gonartrozei) după primul ciclu de tratament cu acid hialuronic intraarticular impune întreruperea tratamentului.

IX. Prescriptori

Tratamentul cu acid hialuronic administrat intraarticular se prescrie și se administrează de către medicii din specialitățile reumatologie, medicina fizică și reabilitare, ortopedie.”

29. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ COMPENSATĂ CU VHC- MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE) se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 9 cod (J05AP): HEPATITĂ CRONICĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHC - MEDICAMENTE CU ACȚIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ (INTERFERON-FREE)

DCI: Sofosbuvirum+ Ledipasvirum (Harvoni)

DCI: Ombitasvirum + Paritaprevirum+ Ritonavirum (Viekirax) + Dasabuvirum (Exviera);

DCI: SOFOSBUVIR + VELPATASVIR (Epclusa)

DCI: GLECAPREVIR + PIBRENTASVIR (Maviret)

I. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU FIBROZĂ ABSENTĂ PÂNĂ LA SEVERĂ (FO – F3)

1. Criterii de includere

- a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon în asociere cu Ribavirina) cu hepatită cronică cu fibroză F0, F1, F2, F3
- b) Pacienți care au fost în tratament antiviral anterior (experimentați) cu peg-interferon + Ribavirină – cu fibroză F0, F1 și F2, F3
- c) Pacienți cu coinfectie VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase). Pe perioada pandemiei de COVID-19 având în vedere faptul că, în anumite situații, accesul acestor pacienți în centrele regionale HIV este limitat, tratamentul poate fi inițiat și continuat și de medicul gastroenterolog, la recomandarea medicului infecționist, iar pacientul este monitorizat în colaborare cu acesta.
- d) Pacienți cu coinfecție VHB-VHC - Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu intrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC
- e) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC fără ciroză hepatică eligibili pentru tratament potențial curativ (rezecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după

transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice sau medicamente genotip specifice, conform RCP produs.

- f) Pacienți cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

- a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin
- Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)*sau
 - Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
 - Fibromax sau
 - PBH

* (În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode)

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată absența fibrozei (F0) sau existența fibrozei F1 sau F2 sau F3 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Gradul de fibroză hepatică se determină doar dacă medicul curant apreciază că este necesar pentru includerea corectă a pacientului în tratament și alegerea schemei terapeutice și a duratei optime a acesteia.

- b) Determinarea cantitativă a ARN-VHC (ARN VHC peste limita de detecție ≥ 15 UI/ml).
Tratamentul este indicat indiferent de valoarea ARN VHC . (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
- c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.
- d) Transaminazele serice (ALT, AST)
- e) Hemograma
- f) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);
- g) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor)
- h) genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupă de risc de a prezenta alt genotip decât 1B și în funcție de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată
- i) ecografie abdominală

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Comorbiditățile extra-hepatice severe care implică o durată de viață limitată
- b) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera, Epclusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. **Harvoni:** 1 cp.pe zi cu sau fără alimente

sau

2. **Viekirax:** 2 cp.dimineața+ **Exviera**-1 cp. dimineața și 1 cp.seara, cu alimente

sau

3. **Epclusa:** 1 cp.pe zi cu sau fără alimente

sau

2. **Maviret:** 3 cp.odată pe zi cu alimente

5. Durata tratamentului (săptămâni):

a) Pacienții naivi.

medicament	F0-F2, gen.1b	F3, gen. 1b	F0-F2, gen. 1a	F3, gen. 1a	F0-F3, gen. 2-3	F0-F3, gen.4	F0-F3, gen.5-6
Harvoni-genotip specific	8	8	8	8	-----	12	12
Viekirax+Exviera-genotip specific	8	12	12	12	-----	12*	-----
Epclusa-pangenotipic	12	12	12	12	12	12	12
Maviret-pangenotipic	8	8	8	8	8	8	8

*doar Viekirax+Ribavirina

b) Pacienții experimentați:

medicament	F0-F2, gen. 1b	F3, gen. 1b	F0-F2, gen. 1a	F3, gen. 1a	F0-F3, gen. 2-3	F0-F3, gen.4	F0-F3, gen.5-6
Harvoni-genotip specific	12	12	12	12	-----	12	12
Viekirax+Exviera-genotip specific	12	12	12	12	-----	12*	-----
Epclusa-pangenotipic	12	12	12	12	12	12	12
Maviret-pangenotipic	8	8	8	8	8/16**	8	8

* doar Viekirax+Ribavirina

**16 săptămâni doar pentru gen. 3

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST (lunar).

Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor, (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute) se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La terminarea tratamentului: Transaminazele serice, Hemograma

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

7. Criterii de evaluare a rezultatului terapiei

a) Răspuns virusologic susținut (RVS-12):

- ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

- ARN-VHC detectabil indiferent de nivelul de detecție la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CAS AOPSN AJ

II. PACIENȚII ADULȚI CU HEPATITĂ CRONICĂ HCV CU CIROZĂ COMPENSATĂ – scor Child – Pugh A

1. Criterii de includere

- a) Pacienți naivi (fără tratamente antivirale anterioare pe bază de peg-interferon) cu fibroză F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
- b) Pacienți experimentați (tratamente antivirale anterioare cu peg-interferon +Ribavirină) cu F4 (ciroză compensată Child – Pugh A).
- c) Pacienții cu coinfecție VHC-HIV (tratamentul va fi recomandat și monitorizat în centrele regionale HIV/SIDA de către medici specialiști boli infecțioase). Pe perioada pandemiei de COVID-19 având în vedere faptul că, în anumite situații, accesul acestor pacienți în centrele regionale HIV este limitat, tratamentul poate fi inițiat și continuat și de medicul gastroenterolog, la recomandarea medicului infecționist, iar pacientul este monitorizat în colaborare cu acesta.
- d) Pacienții cu coinfecție VHC-VHB
Pacienții cu coinfecție VHB confirmată la inițierea tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă, - dacă pacientul îndeplinește criteriile de terapie VHB (conform protocol CNAS/MS), se începe concomitent și tratamentul cu analogi nucleotidici/nucleozidici pentru VHB utilizându-se aceleași criterii de monitorizare, iar dacă are AgHBs pozitiv dar nu întrunește criteriile standard de tratament VHB, trebuie tratat cu analogi nucleozidici/nucleotidici în dozele standard pentru VHB pe parcursul terapiei anti VHC plus încă 12 săptămâni după finalizarea terapiei VHC.
- e) Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC cu ciroză hepatică compensată eligibili pentru tratament potențial curativ (resecție sau ablație) vor fi tratați cu medicamente antivirale directe după finalizarea tratamentului pentru hepatocarcinom. Pacienții cu hepatocarcinom și infecție cronică VHC listați pentru transplant hepatic pot fi tratați antiviral înainte sau după transplantul hepatic cu medicamente pangenotipice sau medicamente genotip specifice, conform RCP produs.
- f) Pacienții cu afecțiuni maligne extrahepatice pot fi tratați, după evaluare imagistică și acordul specialistului oncolog/hematolog.

2. Evaluarea pre-terapeutică

- a) Evaluarea fibrozei hepatice (în sistemul Metavir) se va efectua prin:
 - Testul de evaluare a fibrozei APRI (AST to Platelet Ratio Index)* sau
 - Elastografie hepatică (Fibroscan sau alte determinări) sau
 - Fibromax sau
 - PBH

* (În cazul în care APRI este peste 0,50 se recomandă evaluarea gradului de fibroză și prin una din celelalte metode)

Vor fi luate în considerare și determinările anterioare sau curente care arată existența fibrozei F4 (PBH sau Fibroscan sau alte metode de elastografie hepatică sau Fibromax) dar nu mai vechi de 2 ani.

Atunci când ciroza este evidentă (clinic,imagic) sau sunt prezente semnele hipertensiunii portale (varice esofagiene) - evaluarea gradului fibrozei nu mai este necesară.

- b) ARN-VHC (peste limita de detecție $\geq 15\text{UI/ml}$) - indiferent de valoare. (se ia in considerare si o determinare anterioara (maxim 12 luni)
- c) anticorpi anti HCV pozitivi. Poate fi luată în considerare și o determinare anterioară.
- d) Transaminazele serice (ALT, AST) - indiferent de valoare
- e) Hemograma
- f) Albumina serică
- g) Bilirubina
- h) TP (INR)

- i) Alfa-fetoproteina; în cazul în care nivelul seric al AFP depășește 50 ng/ml, se recomandă examen CT sau IRM abdomen cu substanță de contrast i.v. pentru excluderea hepatocarcinomului
- j) Creatinina serică (la pacienții cu insuficiență renală cronică este necesară și rata de filtrare glomerulară);
- k) Ecografia abdominală (suspiciunea de HCC impune CT și/sau RMN cu substanță de contrast)
- l) Endoscopia digestivă superioară (varice esofagiene, risc de sângerare, gastropatie portal-hipertensivă)
- m) Bolile asociate (pulmonare, cardiace, renale etc) impun consultarea și evaluarea contraindicațiilor din punct de vedere al specialității respective pentru introducerea tratamentului antiviral.
- n) Evaluarea și înregistrarea corectă și completă a medicamentelor utilizate de pacient în vederea evitării contraindicațiilor sau interacțiunilor medicamentoase (vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor sau <http://www.hepdruginteractions.org>).
- o) genotiparea (optionala) – poate fi efectuată la recomandarea medicului prescriptor, în funcție de încadrarea pacientului într-o grupa de risc de a prezenta alt genotip decât 1 B **și în funcție de schema terapeutică ce urmează a fi recomandată.**

3. Criterii de excludere/contraindicații

- a) Cirozele decompensate (ascită, icter, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepato-renal) actual sau în antecedente, scorul Child-Pugh > 6 puncte
- b) Comorbiditățile extra-hepatice care implică o durată de viață limitată
- c) Contraindicațiile medicamentoase specifice pentru opțiunea terapeutică aleasă: vezi Rezumatul Caracteristicilor Produselor Harvoni, Viekirax+Exviera, Epclusa, Maviret

4. Tratament cu una dintre următoarele opțiuni-posologie:

1. **Harvoni:** 1cp pe zi cu sau fără alimente

sau

2. **Viekirax :** 2 cp dimineata+ **Exviera** -1 cp dimineța și 1 cp seara, cu alimente

sau

3. **Epclusa:** 1cp zi cu sau fără alimente

sau

4. **Maviret:** 3 cp odată pe zi cu alimente

5. Durata tratamentului (săptămâni):

a) Pacienții naivi

medicament	Gen. 1b	Gen.1a	Gen.2-3	Gen.4	Gen.5-6
Harvoni-genotip specific***	12	12	24*	12	12
Viekirax+Exviera-genotip specific	12	24	-----	12**	-----
Epclusa-pangenotipic	12	12	12****	12	12
Maviret-pangenotipic	8	8	8	8	8

* doar pentru gen. 3 în asociere cu Ribavirina

** doar Viekirax+Ribavirina

***_Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcție de starea clinică a pacientului și conform ghidurilor internaționale de tratament a infecției cu VHC

**** Se poate lua în considerare adaugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris.

b) Pacienții experimentați:

medicament	Gen. 1b	Gen.1a	Gen.2-3	Gen.4	Gen.5-6
Harvoni-genotip specific***	12	12	24*	12	12
Viekirax+Exviera-genotip specific	12	24	-----	12**	-----
Epclusa-pangenotipic	12	12	12*****	12	12
Maviret-pangenotipic	12	12	12/16*****	12	12

* doar pentru gen. 3 în asociere cu Ribavirina

** doar Viekirax+Ribavirina

*** Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcție de starea clinică a pacientului și conform ghidurilor internaționale de tratament a infecției cu VHC

**** 16 săptămâni doar pentru gen. 3

***** Se poate lua în considerare adăugarea Ribavirinei la pacienții cu genotip 3. La utilizarea în asociere cu ribavirină, trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentul prescris

6. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului

Pacienții cu infecție ocultă VHB (Ag HBs negativ, Ac anti HBc pozitiv, Ac anti HBs negativ) vor fi monitorizați lunar pe parcursul tratamentului cu medicamente cu acțiune antivirală directă: ALT, AST lunar. Dacă pe parcursul monitorizării se constată creșterea transaminazelor (sau lipsa de normalizare dacă anterior erau crescute), se va repeta Ag HBs și DNA VHB. Dacă una dintre ele este pozitivă (indiferent de nivel) se începe tratamentul pentru VHB conform recomandărilor anterioare.

La sfârșitul tratamentului (săptămâna 12) evaluare biochimică: ALT, AST și analizele pe baza cărora se calculează scorul Child (F4).

La 12 săptămâni de la terminarea tratamentului :

Viremia cantitativă (RVS-12) : ARN VHC

Notă : Pacienții cu ciroză compensată (F4) vor fi evaluați ulterior la fiecare 6 luni biochimic și ecografic, conform recomandărilor ghidurilor de specialitate (riscul de decompensare, de HDS și HCC deși mai redus, se menține)

7. Criterii de evaluare a rezultatului tratamentului

a) Răspuns viral susținut (RVS-12):

– ARN-VHC nedetectabil la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

b) Eșec terapeutic:

– ARN-VHC detectabil, indiferent de nivelul de detecție, la 12 săptămâni de la terminarea tratamentului.

8. Prescriptori

Medicii în specialitatea gastroenterologie și medicii în specialitatea boli infecțioase, aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate: Arad, Argeș, București, Bacău, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș, Suceava, Vâlcea și CAS AOPSNAJ

III. CATEGORII SPECIALE DE PACIENȚI ADULȚI INFECTAȚI CU VIRUSUL HEPATITIC C

A. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child B sau C) și pacienți cu ciroză hepatică compensată cu episoade de decompensare în antecedente

a) medicamente pangenotipice

- Epclusa 1cp/zi,+RIBAVIRINA* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**

b) medicamente genotip specifice

- Harvoni 1cp/zi,+RIBAVIRINA* 1000 mg/zi pentru greutate <75 kg, respectiv 1200 mg/zi pentru greutate ≥ 75 kg, **12 săptămâni**
- Harvoni 1cp/zi, **24 săptămâni** pentru pacienții cu contraindicație la Ribavirina sau cu intoleranță la Ribavirina

*La pacienții cu scor **Child C** se administrează initial RIBAVIRINĂ 600 mg/zi și se crește progresiv în acord cu toleranța pacientului, conform RCP produs.

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

B. Pacienți cu infecție cronică VHC și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

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

a) medicamente pangenotipice

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

b) medicamente genotip specifice

- Viekirax+Exviera fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5
- Harvoni poate fi utilizata la aceasta categorie de pacienti fara ajustarea dozei si posologiei prevazuta la cap I pct. 4 si 5 si cap II pct. 4 si 5, doar în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante

B.2. Pacienți cu ciroză hepatică decompensată (clasa Child Pugh B sau C) și afectare renală severă (eGFR<30 ml/min/1.73 m²) și cei hemodializați

Medicamente pangenotipice

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

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

Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz, cu precizarea faptului că, **inițierea și monitorizarea tratamentului include efectuarea lunară a clearance-ului la creatinină, indiferent de regimul terapeutic**, și după caz, medicul prescriptor poate recurge la

consultul nefrologic dacă situația o impune, având în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase potențiale.

C. Pacienti cu transplant hepatic

a) medicamente pangenotipice

- **Epclusa:**
 - 1cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Se poate lua in considerare adaugarea Ribavirinei la pacientii cu genotip 3.
 - 1cp/zi,+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind doza), **12 săptămâni** (ciroză hepatică decompensată -clasa Child B sau C)
- **Maviret** – 3 cp/zi, **12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de 16 saptamani la pacientii experimentati, cu genotip 3

b) medicamente genotip specifice

- **Harvoni:**
 - 1cp/zi, **12 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A) ± RIBAVIRINA. Asocierea Ribavirinei la tratamentul cu Harvoni 12 săptămâni va fi decisă de medicul curant în funcție de starea clinică a pacientului și conform ghidurilor internaționale de tratament a infecției cu VHC
 - 1 cp/zi+RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind doza), **12 săptămâni (ciroză hepatică decompensată -clasa Child B sau C)**
 - 1cp/zi, **24 săptămâni** pentru pacienții cu contraindicație la Ribavirina sau cu intoleranță la Ribavirina
- **Viekirax +Exviera** - 2 cp/zi **V**+ 2 cp/zi **E** + RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind doza), **24 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A, genotip 1).
- **Viekirax** - 2 cp/zi + RIBAVIRINA (se va consulta RCP-ul pentru Ribavirina pentru informatiile privind doza), **24 săptămâni** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A, genotip 4).

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

D. Pacienti cu transplant renal

Medicamente pangenotipice

- **Maviret 3 cp/zi, 12 saptamani** (F0-F3+ ciroză compensată – scor Child – Pugh A). Trebuie luata in considerare o durata a tratamentului de **16 saptamani** la pacientii experimentati cu genotip 3.

Notă. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului, criteriile de evaluare a rezultatului medical și medicii prescriptori sunt conform pct. 2, 6, 7 și 8 de la cap I sau cap II, după caz cu precizarea faptului că, monitorizarea pacientului se va face de medicul prescriptor împreună cu medicul curant din centrul care se ocupă de monitorizarea post-transplant.

IV. Categoriile de pacienți adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani cu infecție cu VHC eligibili

1. Pacienții cu fibroză F0-F3

- a. naivi la interferon + ribavirina, genotip 1B,
Harvoni 1 cp/zi, **8 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**
- b. naivi la interferon + ribavirina, oricare alt genotip în afara de genotipul 1B
Harvoni 1 cp/zi **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**
- c. experimentați la interferon + ribavirina oricare genotip în afara de genotipul 3
Harvoni 1 cp/zi **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**
- d. experimentați la interferon + ribavirina genotip 3
Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **16 săptămâni**

2. Pacienții cu ciroza hepatică compensată scor Child A

- a. naivi la interferon + ribavirina, indiferent de genotip,
Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **8 săptămâni**
- b. experimentați la interferon + ribavirina oricare genotip în afara de genotipul 3
Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **12 săptămâni**
- c. experimentați la interferon + ribavirina genotip 3
Harvoni 1 cp/zi, **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **16 săptămâni**

3. Pacienții infectați VHC posttransplant hepatic,

- Harvoni 1 cp/zi **12 săptămâni**
Maviret 3 cp/zi **12 săptămâni** la orice genotip cu excepția genotipului 3
Maviret 3 cp/zi **16 săptămâni** la prezența genotipului 3

Genotiparea rămâne o decizie a medicului prescriptor și ține cont de factorii de risc asociați infecției VHC.

Notă

1. Evaluarea pre-terapeutică, monitorizarea tratamentului și criteriile de evaluare a rezultatului medical sunt conform pct. 2, 6 și 7 de la cap I sau II
2. Contraindicațiile specifice pentru pacienții pediatrici sunt legate de aprobarea tipului de medicație antivirală cu acțiune directă pentru vârsta pediatrică

PRESCRIPTORI

Medicii pediatri cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică, medicii din specialitatea gastroenterologie pediatrică și medicii din specialitatea boli infecțioase aflați în relații contractuale cu casele de asigurări de sănătate din județele București, Bihor, Brașov, Cluj, Constanța, Dolj, Galați, Iași, Mureș, Sibiu, Timiș și CAS AOPSNAJ.”

30. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): BOALA CRONICĂ INFLAMATORIE INTESTINALĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 14 cod (L034K): 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, leucocitoza, 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 imunomodulatoarele, cu excepția metotrexatului)
4. Pentru tratamentul de menținere a remisiunii sunt indicate preparatele 5-ASA, imunomodulatoarele, și tratamentul biologic (nu corticoizii)

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 sau spume: 1 g - 4g)/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 compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de CU. Prednisonul se administrează în doze de (0,5-1 mg/kgc sau echivalentul metilprednisolon oral) maxim 40 - 60 mg/24 h.

Metylprednisolonul (50 - 60 mg/zi), Hidrocortisonul (200 - 300 mg/zi) (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: 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 aceasta s-a obținut.

b. Corticosteroizii: (Prednison, Metylprednisolon, Hidrocortison, Budesonid) se administrează la formele refractare la terapia cu compușii 5-ASA și în formele moderat-severe și severe de BC. Prednisonul se administrează în doze de 0,5-1 mg/kgc maxim 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), Hidrocortizonul (200-400 mg/zi) se administrează iv în formele severe.

Corticosteroizii nu sunt indicați în remisiune și menținerea remisiunii.

c. Imunomodulatoarele: 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 (agenți biologici și alte produse de sinteză)

Indicațiile tratamentului biologic (influximab - original și biosimilar, adalimumab - original și biosimilar, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib):

1. Boala Crohn:

a. Pacienți adulți, cu boala Crohn moderată sau severă, cu eșec la tratamentul standard corect condus: corticosteroizi (40 - 60 mg + Imunomodulatori (Azatioprină - 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 boală 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 stenozant). 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 influximab (forme severe).

2. Colita ulcerativă

a. Colită ulcerativă activă moderată sau severă, cu localizare stângă sau stângă 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. Colită 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 influximab.

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

NOTĂ

- **Vedolizumab** se poate administra la pacienții adulți cu Boala Crohn sau colită 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 (TNF α).
- **Ustekinumab** se poate administra la pacienții adulți cu boala Crohn activă, forma moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la medicamentele anti TNF-alfa sau în cazul în care aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical”
- **Tofacitinib** se poate administra la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, au pierdut răspunsul terapeutic sau nu au tolerat fie tratamentul convențional, fie un agent biologic.

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
 - copiii 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
 - copiii 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 durată 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 colită ulcerativă.
 - pacienții cu boală 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)
- Ustekinumab
 - Tratamentul de inducție va fi suportat integral de către compania deținătoare a autorizației de punere pe piață pentru pacienții eligibili, pe măsura înrolării acestora în tratament
 - Tratamentul se va iniția cu o singură doză cu administrare intravenoasă pe o perioadă de cel puțin 1 oră în funcție de greutatea corporală, care se va calcula conform tabelului. (Tabel 1)

Tabel 1. Doza tratamentului de inducție cu ustekinumab (se utilizează exclusiv flacoanele de 130 mg)

Greutatea pacientului	Doza recomandată
≤ 55 kg	260 mg - 2 flacoane
> 55 kg până la ≤ 85 kg	390 mg - 3 flacoane
> 85 kg	520 - 4 flacoane

- **Tofacitinib**

- Tratamentul se va iniția prin administrarea a unei doze de 10 mg pe cale orală de două ori pe zi, pentru perioada de inducție, timp de 8 săptămâni. Pentru pacienții care nu ating beneficiul terapeutic adecvat înainte de săptămâna 8, doza de inducție de 10 mg de două ori pe zi poate fi extinsă pentru o perioadă suplimentară de 8 săptămâni (16 săptămâni în total), urmată de 5 mg de două ori pe zi pentru menținere.
- Tratamentul de inducție cu tofacitinib trebuie întrerupt la orice pacient care nu prezintă nici o dovadă de beneficiu terapeutic până în săptămâna a 16 -a.
- Se recomandă ca tratamentul să nu fie inițiat la pacienții cu un număr absolut de limfocite mai mic de 750 celule/mm³, număr total de neutrofile < 1000 /mm³, valoarea Hb < 9g/dl

B. Tratamentul de menținere a remisiunii:

- **Infliximab** (original și biosimilar) 5 mg/kg în perfuzie lentă, la interval de 8 săptămâni.
- **Adalimumab**, (original și biosimilar) subcutanat, 40 mg la fiecare 2 săptămâni.
- **Vedolizumab** - 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 8 săptămâni SAU Vedolizumab 108 mg cu administrare subcutanată la fiecare 2 săptămâni (nota - vedolizumab cu administrare subcutanată se poate utiliza după cel puțin 2 perfuzii intravenoase, iar prima doză trebuie administrată sub supraveghere medicală la data corespunzătoare următoarei doze care ar fi fost programate prin perfuzie intravenoasă).
 - La adulții care au prezentat o diminuare a răspunsului la Vedolizumab cu administrare intravenoasă (300 mg) se poate optimiza tratamentul prin administrarea Vedolizumab 300 mg în perfuzie intravenoasă la fiecare 4 săptămâni.
 - Nu sunt disponibile suficiente date pentru a determina dacă pacienții care prezintă o scădere a răspunsului la tratamentul de întreținere cu vedolizumab cu administrare subcutanată (108 mg) ar beneficia de o creștere a frecvenței de administrare, și nici privind tranziția pacienților de la vedolizumab cu administrare subcutanată la vedolizumab prin perfuzie intravenoasă
 - Este necesară respectarea procedurii de preparare și administrare conform RCP.
- **Ustekinumab** - subcutan, 90 mg. Prima administrare va fi efectuată la 8 săptămâni de la doza de inducție, ulterior la fiecare 12 săptămâni.
 - Pacienții cu răspuns inadecvat la 8 săptămâni după prima administrare subcutanată, pot primi o a doua doză subcutanată la acest moment.
 - Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la 12 săptămâni pot optimiza tratamentul prin creșterea frecvenței de administrare la fiecare 8 săptămâni.
 - Ulterior pacienții beneficiază de administrarea de ustekinumab subcutanat la 8 sau la 12 săptămâni în funcție de evaluarea clinică.
- **Tofacitinib** - Doza recomandată este de 5 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi.
 - Nu este recomandat tratamentul de menținere la pacienții cu CU care prezintă factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism venos (TEV), la o doză de 10 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi cu excepția situației în care nu există o alternativă adecvată de tratament disponibilă.
 - Pentru pacienții cu CU care nu prezintă un risc crescut de TEV, tofacitinib 10 mg pe cale orală de două ori pe zi poate fi avut în vedere dacă pacientul prezintă o scădere a

răspunsului la tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și nu a răspuns la opțiunile alternative de tratament pentru colita ulcerativă, precum tratamentul cu inhibitori ai factorului de necroză tumorală (inhibitori de TNF).

- Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi pentru tratamentul de menținere trebuie utilizat pentru cea mai scurtă durată posibilă. Trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă necesară pentru menținerea răspunsului.
- La pacienții care au răspuns la tratamentul cu tofacitinib, tratamentul cu corticosteroizi poate fi redus și/sau întrerupt, în conformitate cu standardul de îngrijire.

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 colită ulcerativă și boala Crohn și la săptămâna 14 pentru pacienții cu boală 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.

Evaluarea răspunsului la ustekinumab se va face la 8 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos și la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrată la 8 săptămâni, ulterior la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție intravenos sau la 16 săptămâni de la trecerea la doza de menținere administrate la 8 săptămâni.

Evaluarea răspunsului la tofacitinib se va face la 8 săptămâni de la inițierea terapiei. În cazul răspunsului clinic, se continuă cu doza de întreținere de 5 mg de 2 ori pe zi, iar în cazul lipsei de răspuns, la 8 săptămâni se poate continua până la 16 săptămâni doza de 10 mg de 2 ori pe zi. După obținerea remisiunii clinice, monitorizarea ulterioară se face la un interval de maxim 6 luni sau ori de câte ori se suspectează pierderea răspunsului. Se va lua în considerare oprirea tratamentului dacă nu există un răspuns terapeutic la 16 săptămâni de la începerea tratamentului. După întreruperea tratamentului, posibilitatea reluării acestuia se poate face la decizia medicului prescriptor în conformitate cu RCP produs

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

1. Pentru boala Crohn:

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

2. Pentru colita ulcerativă:

- Remisiune clinică - dispariția simptomelor, clinico-biologică (fără simptome și probe biologice normale), endoscopică (vindecare mucosală) histologică (fără elemente inflamatorii de tip acut):
- Răspuns terapeutic: ameliorare clinico-biologică, eventual endoscopică cu persistența eritemului, granulației și ștergerea desenului vascular
- Recădere - pierderea răspunsului terapeutic: reapariția simptomelor, modificărilor biologice (valoare predictivă calprotectina fecală), endoscopice și histologice.

- Monitorizare după obținerea remisiunii
Din 6 luni în 6 luni prin examinare clinică, biochimică, calprotectina fecală, eventual endoscopică/RMN dacă valoarea calprotectinei este crescută.
- Recăderea sau pierderea secundară a răspunsului la tratament.

Recomandări:

- Verificarea compliancei la tratament
- Excluderea unei alte cauze a simptomatologiei (prezența unui abces, infecția cu CMV sau C. difficile, etc.) și reevaluarea răspunsului terapeutic după corectarea cauzei respective.
- 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, sau antiTNF/Ustekinumab cu Ustekinumab/anti TNF sau antiTNF/tofacitinib cu tofacitinib/anti TNF pentru situațiile în care pacientul nu a obținut remisiunea clinică după perioada de inducție sau după creșterea dozelor și 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).
 - Schimbarea (swich-ul) tratamentului de la originalul de antiTNF la biosimilar și invers sau între biosimilare fără avizul/recomandarea medicului prescriptor nu este acceptată.
 - La pacienții cu boala Crohn care au întrerupt tratamentul cu ustekinumab, reluarea tratamentului cu administrarea subcutanată la 8 săptămâni este sigură și eficientă.

V. Prescriptori - tratamentul se prescrie și se monitorizează de către medicii în specialitățile gastroenterologie (toate terapiile), pediatrie (pentru terapiile accesibile copiilor), medicina internă (pentru toate terapiile), chirurgie (pentru tratamentul standard) medicina de familie (pentru tratamentul standard la indicația medicului specialist) aflați în contract cu o casă de asigurări de sănătate.

31. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 ȘI A REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB**1, TOFACITINIB**1 se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:**

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 18 cod (L043M): POLIARTRITA REUMATOIDĂ - AGENȚI BIOLOGICI: INFLIXIMABUM1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ETANERCEPTUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), ADALIMUMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), GOLIMUMABUM**1, CERTOLIZUMABUM**1, RITUXIMABUM**1 (ORIGINAL ȘI BIOSIMILAR), TOCILIZUMABUM**1, ABATACEPTUM**1 ȘI REMISIVE SINTETICE ȚINTITE: BARICITINIB**1, TOFACITINIB**1, UPADACITINIB**1**

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 poliartrită 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, criteriile 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 remisie 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-metacarpene, 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, radiocubitocarpene.

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 - radiocubitocarpine, VSH - viteza de sedimentare a hematiilor.

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 terapiilor 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 remisive sintetice țintite (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib).

Pentru includerea unui pacient cu poliartrită reumatoidă în terapia biologică sau în terapia cu remisive 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;
2. 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. I). 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 $>$ de 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). Definiția 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 regulă 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 în 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 hepatitice B și C, care pot îmbrăca forme fulminante, deseori letale, este imperios necesar ca înainte de inițierea terapiei cu un agent biologic sau sintetic țintit (tsDMARDs) 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 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 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 sau sintetică țintită (tsDMARDs) a poliartritei reumatoide poate fi inițiată, precum și schema de monitorizare a

siguranței hepatice. Se recomandă repetarea periodică a screening-ului 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 sau sintetice țintite (tsDMARDs) medicul curant va utiliza recomandările în 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 agenți 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, upadacitinib)

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, upadacitinib).

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 TNF α 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 TNF α după eșecul primului; în cazul eșecului celui de-al doilea blocant TNF α 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, upadacitinib).

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 înregistrează o pierdere a răspunsului, exprimată într-o creștere a DAS28 mai mare de 1,2 între 2 evaluări succesive, cu condiția trecerii într-un grad mai mare de activitate (de exemplu de la remisiune la LDA) sau de la LDA la MDA, se recomandă ajustarea schemei de tratament administrate (prin modificarea dozelor, frecvenței de administrare, preparatelor utilizate sau terapiilor asociate).

A. Clasa blocanților 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 doza 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 blocanților 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. Blocanți 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 concentrate 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 remisivile 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:** doza recomandată este de 4 mg/zi per os. Doza de 2 mg/zi per os este adecvată pentru pacienții cu vârste de ≥ 75 ani și poate fi adecvată și pentru pacienții cu un istoric de 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 (comprimate filmate) de 2 ori pe zi oral sau 11 mg (comprimate cu eliberare prelungită) o dată pe zi, oral. Schimbul bidirecțional între tratamentul cu tofacitinib 5 mg comprimate filmate, de două ori pe zi și cel cu tofacitinib 11 mg comprimat cu eliberare prelungită, o dată pe zi se poate face în ziua imediat următoare ultimei doze din fiecare comprimat. 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.
- **upadacitinib:** doza recomandată este de 15 mg (comprimate cu eliberare prelungită)/zi, oral. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasă Child-Pugh A sau B). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care pacientul are o infecție gravă până la obținerea controlului asupra infecției. Upadacitinib trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc înalt de TVP/EP. Asocierea cu alte medicamente imunosupresoare

puternice cum sunt azatioprina, ciclosporina, tacrolimus nu este recomandată. Upadacitinib trebuie utilizat cu precauție la pacienții care urmează tratamente de lungă durată cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol și claritromicina).

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 $SDAI = NAD28 + NAT28 +$ evaluarea globală a pacientului pe o scală (0 - 10) + evaluarea globală a medicului pe o scală (0 - 10) + 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 sau 2 mg/zi - la cei cu 4 mg/zi se reduce doza la 2 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- tofacitinib: 10 mg/zi sau 11mg/zi - se reduce doza la 5 mg/zi, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.
- upadacitinib: 15mg/zi - se reduce doza la 15 mg o data la 2 zile, cu condiția păstrării răspunsului terapeutic.

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

1. Criteria 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, upadacitinib, 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 terapiilor 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 acesteia 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-TNF α (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-TNF α (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/mm³, număr absolut de neutrofile < 1000 celule/mm³, 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).
- 2.6. pentru upadacitinib: tratamentul nu trebuie inițiat sau trebuie oprit temporar în cazul pacienților cu valori ale numărului absolut de neutrofile $< 1 \times 10^9$ celule/L, numărului absolut de limfocite $< 0,5 \times 10^9$ celule/L sau valori ale hemoglobinei < 8 g/dL, insuficiență hepatică severă (clasă 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 de 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.”

32. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 19 cod (L044L): PSORIAZIS CRONIC SEVER (ÎN PLĂCI) - AGENȚI BIOLOGICI ȘI TERAPII CU MOLECULE MICI CU ACȚIUNE INTRACELULARĂ

Psoriazis vulgar - generalități

Psoriazisul vulgar este o afecțiune cutanată cronică, cu determinism genetic, a cărei frecvență în populația generală este de 0,91 - 8,5%.

Psoriazis vulgar - clasificare

Clasificarea severității psoriazisului vulgar are în vedere indicatori clinici: suprafața tegumentului afectat de psoriazis, regiunea topografică afectată și caracteristicile afectării cutanate sintetizate în scorul PASI (Psoriasis Area and Severity Index). Pentru calculul suprafeței tegumentare afectate se consideră că suprafața unei palme a pacientului reprezintă 1% din suprafața sa corporală (S corp).

Pentru evaluarea pacienților se folosesc și elemente referitoare la calitatea vieții pacientului (scorul DLQI - Anexa 1) și se apreciază răspunsul terapeutic.

- PSO cu afectare ușoară: afectare sub 2% din S corp;
- PSO cu afectare medie: afectare 2 - 10% din S corp;
- PSO cu afectare severă: afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari, cuantificate prin scoruri de zona.

Psoriazis - cuantificare rezultate terapeutice obținute

Evaluarea psoriazisului vulgar este realizată prin calcularea scorului PASI.

	cap	trunchi	m. superioare	m. inferioare
Eritem				
Indurație				
Descuamare				
subtotal parțial				
factorul A				
factor corecție	0,1 x	0,3 x	0,2 x	0,4 x
Subtotal				
PASI				

leziuni		fără	marcate
E	eritem	0	1 2 3 4
I	indurație	0	1 2 3 4
D	descuamare	0	1 2 3 4

factorul A corespunzător ariei afectate

- 1 pentru 10%
- 2 pentru 10 - 30%
- 3 pentru 30 - 50%
- 4 pentru 50 - 70%
- 5 pentru 70 - 90%
- 6 pentru 90 - 100%

Diagnosticul pacienților cu psoriazis vulgar

- diagnosticul pacientului suferind de psoriazis vulgar se realizează pe baza examenului clinic cu obiectivare prin scorul PASI , NAPSI, PSSI, ESIF etc.(alte scoruri pot fi colectate în scop de cercetare: BSA, PGA etc.);
- calitatea vieții pacientului suferind de psoriazis vulgar se evaluează pe baza scorului DLQI respectiv cDLQI;
- pentru diagnosticul de certitudine în cazurile selectabile tratamentului biologic este necesară confirmarea prin examen histopatologic;
- pentru inițierea și monitorizarea terapeutică în cazul folosirii agenților biologici sunt necesare investigații pentru eventuale reacții adverse sau complicații conform Fișei de evaluare și monitorizare a pacientului cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placcarde sever aflat în tratament cu agent biologic (Anexa 2, Anexa 3): hemoleucogramă, VSH, creatinină, uree, ASAT, ALAT, GGT, electroliți (sodiu, potasiu), examen sumar urină, test cutanat tuberculinic/IGRA, radiografie pulmonară, AgHBs, Ac anti HVC. La inițierea terapiei biologice pacientul va prezenta adeverință de la medicul de familie cu bolile cronice pentru care acesta este în evidență. În cazul afecțiunilor cronice care reprezintă contraindicații relative este obligatoriu consultul de specialitate.

Supravegherea terapeutică redată în prezentul protocol este obligatorie pentru toți pacienții cu psoriazis vulgar în tratament cu agent biologic. În funcție de particularitățile medicale ale pacientului, medicul curant va solicita și alte evaluări paraclinice și interdisciplinare.

Tratamentul pacienților cu psoriazis

Nu există tratament curativ pentru psoriazis. Toate medicamentele folosite în prezent realizează tratament supresiv, inducând remisiunea leziunilor sau reducând manifestările clinice până la pragul de tolerabilitate al pacientului. Psoriazisul este o afecțiune cu evoluție cronică, odată declanșată afecțiunea, bolnavul se va confrunta cu ea toată viața. Tratamentul pacientului este realizat pe o perioadă lungă de timp. Apariția puseelor evolutive nu este previzibilă și nu poate fi prevenită prin administrarea unei terapii topice.

Medicația utilizată în psoriazis trebuie să fie eficientă și sigură în administrarea pe termen lung.

Terapia topică cu preparate combinate constituie o modalitate modernă de tratament a psoriazisului vulgar. Eficiența acestor medicamente a fost dovedită de numeroase studii internaționale (de exemplu terapia cu calcipotriol și betametazonă, acid salicilic și mometazonă, acid salicilic și betametazonă), iar continuarea terapiei în ambulator cu medicamente similare asigură succesul terapeutic (de exemplu terapia cu calcipotriol, mometazonă, metilprednisolon, fluticazonă, hidrocortizon butirat). Acest tip de tratament topic este disponibil asigurătorilor potrivit legislației în vigoare. Tratamentul topic al psoriazisului vulgar se adaptează regiunilor topografice afectate: pentru tegumentul cu păr (ex. scalp) se recomandă formele farmaceutice: gel (combinații calcipotriol și dermatocorticoid) sau loțiuni/soluții (calcipotriol, dermatocorticoizi).

Tratamentul psoriazisului vulgar cu raze ultraviolete este eficient. Accesul pacienților la o cură completă de PUVA - terapie necesită pe de o parte disponibilitatea medicației (8-metoxi psoralen) iar pe de altă parte posibilitatea continuării din ambulator a terapiei inițiate

Terapia clasică sistemică se realizează de exemplu cu metotrexat sau cu ciclosporină sau cu retinoizi (acitretin) în funcție de particularitățile cazului. Pentru remisiunea leziunilor de psoriazis se pot efectua și tratamente combinate.

Terapia sistemică actuală cu utilizarea de agenți biologici (atât molecule originale cât și biosimilarele acestora) induce remisiuni de lungă durată pacienților cu forme moderate sau severe de psoriazis.

Protocol terapeutic cu terapii inovative (agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară) la pacienții suferinzi de psoriazis vulgar (cronic) în plăci și placcarde - populație țintă

Pacienți cu psoriazis vulgar cronic în plăci și placcarde forme severe.

Terapiile biologice disponibile în România

- **Adalimumab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal uman recombinant exprimat pe celulele ovariene de hamster chinezesc.

Adulți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic.

Doza de Adalimumab - original și biosimilar recomandată la adulți este de 80 mg administrată subcutanat ca doză inițială, urmată de 40 mg administrate subcutanat la fiecare două săptămâni începând la o săptămână după doza inițială.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie reevaluată atent în cazul unui pacient care nu răspunde la tratament în cursul acestei perioade.

După 16 săptămâni, pacienții care nu au avut răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice pot beneficia de o creștere a frecvenței dozei la 40 mg săptămânal (**nota bene: pentru maxim 13 săptămâni, o singură dată**). Dacă se obține ținta terapeutică la doza cu o frecvență crescută, după cele maxim 13 săptămâni de administrare, doza se scade la 40 mg la două săptămâni (ritm de administrare uzual). Dacă nu se obține ținta terapeutică la doza cu frecvență crescută după cele maxim 13 săptămâni de administrare, se ia în considerare schimbarea agentului biologic.

În cazul pierderii eficacității terapeutice la doza uzuală de administrare (non responderi secundari), la pacienții care nu au beneficiat anterior de tratament cu frecvență crescută, se poate lua în calcul o singură dată aceeași atitudine terapeutică descrisă mai sus.

Copii și adolescenți

Adalimumab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârsta începând de la 4 ani care nu au răspuns corespunzător sau care nu au fost eligibili pentru tratamentul topic și fototerapii.

Doza de adalimumab - original și biosimilar recomandată este de 0,8 mg per kg greutate corporală (până la maxim 40 mg per doză) administrată prin injecție subcutanată săptămânal, pentru primele două doze și ulterior o dată la două săptămâni.

Continuarea tratamentului peste 16 săptămâni trebuie atent evaluată la pacienții care nu răspund la tratament în această perioadă.

Volumul injecției este ales în funcție de greutatea pacientului (Tabelul 1).

Tabelul 1: Doza de adalimumab - original și biosimilar în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți cu psoriazis vulgar

Greutate pacient	Doza
15 kg până la < 30 kg	Doza de inducție de 20 mg, urmată de doza de 20 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială
≥ 30 kg	Doza de inducție de 40 mg, urmată de doza de 40 mg administrată la două săptămâni începând cu prima săptămână după doza inițială

- **Certolizumab pegol** este un fragment Fab de anticorp monoclonal uamnizat, recombinat, împotriva factorului de necroza tumorală alfa, produs în E.coli, care a fost pegilat (atasat unei substanțe chimice numite polietilen glicol). Certolizumab pegol este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienții adulți care sunt eligibili pentru terapia biologică.

Tratamentul se inițiază cu o doză de încărcare de 400 mg (administrat subcutanat) în săptămânile 0, 2 și 4, după care se continuă terapia cu o doză de 200 mg la fiecare două săptămâni. Poate fi luată în considerare o doză de 400 mg la fiecare două săptămâni pentru pacienții care nu răspund corespunzător, pentru un interval de **maxim 13 săptămâni. Dacă se obține ținta terapeutică la**

doza crescuta dupa cele maxim 13 saptamani de administrare se revine la doza uzuala(de intretinere). Daca nu se obtine aceasta tinta terapeutica,se ia in considerare schimbarea agentului biologic. Continuarea terapiei trebuie evaluata cu atentie la pacientii care nu prezinta semne ale beneficiului terapeutic in primele 16 saptamani de tratament. Unii pacienti cu raspuns slab initial pot inregistra ulterior imbunatatiri prin continuarea tratamentului dupa 16 saptamani.

- **Etanercept** - original și biosimilar - este o proteină de fuziune formată prin cuplarea receptorului uman p75 al factorului de necroză tumorală cu un fragment Fc, obținută prin tehnologie de recombinare ADN.

Adulți

Tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci în forme moderate până la severe care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte tratamente sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul sau psoralenul și radiatiile ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 25 mg etanercept administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. În mod alternativ, poate fi utilizată o doză de 50 mg, administrată de două ori pe săptămână, timp de maximum 12 săptămâni, urmată, dacă este necesar, de o doză de 25 mg administrată de două ori pe săptămână sau de 50 mg administrată o dată pe săptămână. Tratamentul cu etanercept trebuie continuat până la remisia bolii, timp de maximum 24 de săptămâni. Tratamentul continuu, timp de peste 24 de săptămâni, poate fi adecvat pentru unii pacienți adulți. Alegerea tratamentului intermitent sau continuu trebuie să aibă la bază decizia medicului și necesitățile individuale ale pacientului. Tratamentul va fi întrerupt la pacienții care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni de tratament. În cazul în care se indică reluarea tratamentului cu etanercept, trebuie să fie respectate aceleași îndrumări privind durata tratamentului. Se va administra o doză de 25 mg, de două ori pe săptămână sau de 50 mg, o dată pe săptămână.

Copii și adolescenți

Tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste peste 6 ani, care este inadecvat controlat prin alte tratamente sistemice sau fototerapie, sau în cazurile în care pacienții sunt intoleranți la aceste tratamente.

Doza recomandată este de 0,8 mg/kg (până la un maxim de 50 mg per doză), o dată pe săptămână. Tratamentul trebuie întrerupt în cazul pacienților care nu prezintă niciun răspuns după 12 săptămâni.

În cazul în care se indică continuarea tratamentului cu etanercept - original și biosimilar, trebuie să fie respectate îndrumările de mai sus privind durata tratamentului. Doza trebuie să fie de 0,8 mg/kg (până la doza maximă de 50 mg), o dată pe săptămână.

- **Infliximab** - original și biosimilar - este un anticorp monoclonal chimeric uman-murin produs în celulele hibride murine prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Infliximab - original și biosimilar este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv pe cele cu ciclosporină, metotrexat sau psoralen ultraviolete A (PUVA).

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la interval de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab-original și biosimilar.

- **Ixekizumab** este un anticorp monoclonal recombinant umanizat produs în celulele OHC.

Adulți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la adulți care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de 160 mg prin injectare subcutanată în săptămâna 0, urmată de 80 mg în săptămânile 2, 4, 6, 8, 10 și 12, apoi doza de întreținere de 80 mg la intervale de 4 săptămâni.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

Copii și adolescenți

Ixekizumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci cronic sever la copii și adolescenți cu vârste de 6 ani cu greutate corporală de minim 25 kg și la adolescenți care sunt eligibili pentru terapie biologică (care nu obțin control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapie). Ixekizumab este destinat injectării subcutanate. Locurile de injectare pot fi alternate. Dacă este posibil, zonele de piele afectate de psoriazis trebuie evitate ca locuri de injectare. Soluția nu trebuie agitată.

Pentru copii cu vârsta sub 6 ani sau cu o greutate sub 25 kg nu sunt disponibile date de siguranță și de eficacitate. Greutatea corporală a copiilor trebuie înregistrată și măsurată periodic, înainte de administrare. În funcție de greutatea corporală se stabilește doza terapeutică.

- a. 25-50kg – Doza inițială (S0) – 80 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 40 mg. Doza de 40 mg trebuie pregătită întotdeauna de către un cadru medical calificat. Se folosește seringă de 80 mg/1ml soluție. Se elimină întreg conținutul seringii preumplute într-un flacon steril din sticlă transparentă fără a se agita sau a se roti flaconul. Cu o seringă gradată de unică folosință și cu un ac steril se extrag 0,5 ml (40 mg) din flacon. Se schimbă acul utilizat cu unul de 27g pentru a se efectua injecția. Doza astfel pregătită se administrează la temperatură camerei, în interval de maxim 4 ore de la deschiderea flaconului steril, de preferat cât mai repede posibil. Substanța rămasă și neutilizată se aruncă.
- b. >50kg – Doza inițială (S0) – 160 mg, ulterior din 4 în 4 săptămâni doza de 80 mg. Se administrează direct din seringă preumplută.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Secukinumab** este un anticorp monoclonal complet uman recombinant obținut în celule ovariene de hamster chinezesc. Secukinumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever, la adulți care sunt candidați pentru terapie sistemică.

Doza recomandată este de secukinumab 300 mg prin injectare subcutanată în săptămânile 0, 1, 2, 3, 4, urmată de administrarea unei doze lunare de întreținere.

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu au prezentat răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Ustekinumab** - este un anticorp monoclonal IgG1κ uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 p40 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Adulți

Ustekinumab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A).

Posologia recomandată pentru ustekinumab este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficientă. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare.

Copii și adolescenți

Tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii

Doza recomandată de ustekinumab se administrează în funcție de greutatea corporală. Ustekinumab trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Doza de ustekinumab în funcție de greutate pentru pacienții copii și adolescenți:

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg). Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză inferioară celei de 45 mg.

- **Guselkumab** este un anticorp monoclonal uman complet de tip IGG1 care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19) exprimat pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Guselkumab este indicat pentru tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 100 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4, urmată de o doză de întreținere la fiecare 8 săptămâni. Se poate lua în considerare oprirea tratamentului pentru pacientii care nu au prezentat niciun răspuns după 16 săptămâni de tratament.

- **Risankizumab** este un anticorp monoclonal umanizat de tip IGG1, care are ca tinta IL23 (interleukina23 p19), produs în celulele ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat.

Risankizumab este indicat în tratamentul psoriazisului vulgar forma moderat-severa la pacientii adulti care sunt eligibili pentru terapie sistemică.

Doza terapeutică recomandată este de 150 mg administrată subcutanat în săptămânile 0, 4 și apoi la intervale de 12 săptămâni.

Pentru pacientii care nu prezintă niciun răspuns după 16 săptămâni trebuie luată în considerare oprirea tratamentului. La unii pacienți cu răspuns slab, răspunsul se poate îmbunătăți prin continuarea tratamentului pe o perioadă mai lungă de 16 săptămâni

- **Tildrakizumab** este un anticorp monoclonal IgG1/k umanizat produs în celule de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN-ului recombinat. Tildrakizumab se leagă în mod specific de subunitatea proteinei p19 a citokinei interleukină-23 (IL-23) și inhibă interacțiunea acesteia cu receptorul IL-23 (o citokină care apare în mod natural în corp și care este implicată în răspunsurile inflamatorii și imunitare). Prin această acțiune Tildrakizumab inhibă eliberarea de citokine și chemokine proinflamatorii.

Tildrakizumab este indicat în tratamentul psoriazisului în plăci cronic, moderat până la sever, la pacienți adulți care sunt eligibili pentru tratamentul sistemic. Doza recomandată de Tildrakizumab este de 100 mg administrată prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4 și ulterior la interval de 12 săptămâni. **Pentru pacienții cu greutate corporală ≥ 90 kg la care după trei luni nu s-a**

obținut un răspuns satisfăcător sau care pe parcursul terapiei încep să piardă răspunsul se poate utiliza doza de 200 mg pentru o perioadă de maxim 6 luni și numai o singură dată.

La întreruperea tratamentului, trebuie adoptată o atitudine atentă la pacienții care nu au demonstrat niciun răspuns după 28 de săptămâni de tratament.

Tildrakizumab se administrează prin injecție subcutanată. Locurile de injectare trebuie alternate. Tildrakizumab nu trebuie injectat în zone unde pielea este afectată de psoriazis în plăci sau este sensibilă, învinețită, eritematoasă sau infiltrată.

Terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară disponibile în România

- **Apremilast** este un inhibitor cu molecule mici al fosfodiesterazei de tip 4 (PDE4) cu administrare orală. Apremilast acționează la nivel intracelular și modulează o rețea de mediatori proinflamatori. Inhibarea PDE4 crește valorile intracelulare ale cAMP, ceea ce la rândul său reglează descrescător răspunsul inflamator modulând exprimarea TNF- α , IL-23, IL-17 și a altor citokine inflamatorii.

Doza recomandată de apremilast este de 30 mg, administrată pe cale orală de două ori pe zi (dimineața și seara), la interval de aproximativ 12 ore, fără restricții alimentare. Este necesar un program inițial de creștere treptată a dozelor. Dacă pacienții omit o doză, următoarea doză trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă se apropie ora pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici sau terapii cu molecule mici cu acțiune intracelulară pentru pacienții adulți (peste 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților adulți pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI ≥ 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari-cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSI) se ia în considerare scorul cel mai sever

și

- DLQI ≥ 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii:

- a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale (NAPSI, PSSI, ESIF) de la inițierea tratamentului și

- îmbunătățire a scorului DLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):

- metotrexat 15 mg - 30 mg/săptămână
- acitretin 25 - 50 mg zilnic
- ciclosporină 2 - 5 mg/kgc zilnic
- fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA terapie (minim 4 sedinte/saptamana)

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de includere în tratamentul cu agenți biologici pentru pacienții copii (cu vârstă între 4 și 18 ani)

Criterii de eligibilitate ale pacienților copii (4 - 18 ani) pentru tratamentul cu agenți biologici:

- pacientul suferă de psoriazis vulgar sever (afectare peste 10% din S corp sau PASI > 10 sau leziuni dispuse la nivelul unor regiuni topografice asociate cu afectare semnificativă funcțională și/sau cu nivel înalt de suferință și/sau dificil de tratat: regiunea feței, scalpul, palmele, plantele, unghiile, regiunea genitală, pliurile mari - cuantificate prin scorurile specifice de zonă - NAPSI, PSSI, ESIF) de peste 6 luni . Cand pacientul prezinta leziuni atat in zonele speciale cat si in alte zone ale corpului si se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI si PSSI) se ia in considerare scorul cel mai sever.

și

- pacientul are vârstă între 4 - 18 ani

și

- scor cDLQI \geq 10

și

- pacientul să fie un candidat eligibil pentru terapie biologică

și

- eșecul, intoleranța sau contraindicația terapiei clasice sistemice după cum urmează (îndeplinirea a cel puțin unul din următoarele criterii):
 - a devenit ne-responsiv la terapiile clasice sistemice (răspuns clinic nesatisfăcător reprezentat de îmbunătățire a scorului PASI cu mai puțin de 50% din scorul la inițierea tratamentului respectiv îmbunătățire cu mai puțin de 50% a manifestărilor clinice de la nivelul regiunilor topografice speciale de la inițierea tratamentului și îmbunătățire a scorului cDLQI cu mai puțin de 5 puncte față de scorul de la inițierea tratamentului, după cel puțin 6 luni de tratament (efectuat în ultimele 12 luni) la doze terapeutice și cu o durată de minim 3 luni pentru fiecare tip de tratament (de exemplu):
 - metotrexat 0,2 - 0,7 mg/kg corp/săptămână
 - acitretin 0,5 - 1 /kg corp zilnic
 - ciclosporină 0,4 mg/kgc zilnic – conform RCP
 - fototerapie UVB cu bandă îngustă sau PUVA la pacient peste vârsta de 12 ani

sau

- a devenit intolerant sau are contraindicații sau nu se pot administra terapiile clasice sistemice

sau

- pacientul este la risc să dezvolte toxicitate la terapiile clasice sistemice folosite (de exemplu depășirea dozei maxime recomandate), iar alte terapii alternative nu pot fi folosite

sau

- are o boală cu recădere rapidă ce nu poate fi controlată decât prin spitalizări repetate.

Criterii de alegere a terapiei biologice/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară

Alegerea agentului biologic/molecula mica cu acțiune intracelulară se va face cu respectarea legislației în vigoare în funcție de caracteristicile clinice ale bolii, de vârsta pacientului, de comorbiditățile pre-existente, de experiența medicului curant și de facilitățile locale. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă (inversul afirmației fiind și el corect).

Consimțământul pacientului

Pacientul trebuie să fie informat în detaliu despre riscurile și beneficiile terapiei. Informații scrise vor fi furnizate iar pacientul trebuie să aibă la dispoziție timpul necesar pentru a lua o decizie. Pacientul va semna declarația de consimțământ la inițierea terapiei biologice sau la schimbarea unui biologic cu altul sau la inițierea terapiei cu molecule mici cu acțiune intracelulară (a se vedea Anexa 2). În cazul unui pacient cu vârsta între 4 - 17 ani, declarația de consimțământ va fi semnată, conform legislației în vigoare, de către părinți sau tutori legali (a se vedea Anexa 3).

Registrul de pacienți

Este obligatorie introducerea pacienților în registrul de psoriazis în perioada terapiei conventionale sistemice la inițierea terapiei biologice sau cu molecule mici cu acțiune intracelulară, la evaluările de trei luni, de șase luni și pentru fiecare evaluare.

Criterii de excludere a pacienților din tratamentul cu agenți biologici/terapie cu molecule mici cu acțiune intracelulară

Toți pacienții trebuie să aibă o anamneză completă, examen fizic și investigațiile cerute înainte de inițierea terapiei biologice.

Se vor exclude (contraindicații absolute):

1. pacienți cu infecții severe active precum: stare septică, abcese, tuberculoză activă, infecții oportuniste;
2. pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă severă (NYHA clasa III/IV) (cu excepția acelor terapii pentru care aceasta contraindicație nu se regăsește în rezumatul caracteristicilor produsului);
3. antecedente de hipersensibilitate la adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab, guselkumab, risankizumab la proteine murine sau la oricare dintre excipienții produsului folosit;
4. administrarea concomitentă a vaccinurilor cu germeni vii; (excepție pentru situații de urgență unde se solicită avizul explicit al medicului infecționist)
5. hepatită cronică activă cu virusul hepatitei B (excepție: pentru pacienții aflați în tratament pentru hepatită cronică activă se solicită avizul medicului curant infecționist/gastroenterolog);
6. orice contraindicații absolute recunoscute agenților biologici.

Contraindicații relative:

1. PUVA-terapie peste 200 ședințe, în special când sunt urmate de terapie cu ciclosporina
2. infecție HIV sau SIDA
3. sarcina și alăptarea (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
4. readministrarea după un interval liber de peste 20 săptămâni în cazul infliximab necesită precauții conform rezumatului caracteristicilor produsului;
5. afecțiuni maligne sau premaligne (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
6. boli cu demielinizare (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs);
7. se recomandă inițierea terapiei cu agenți biologici după consult de specialitate gastroenterologie și/sau de boli infecțioase la pacienții care asociază afecțiuni hepato-biliare (inclusiv infecție cu virusul hepatitei B sau C) sau boli inflamatorii intestinale (se va consulta rezumatul caracteristicilor fiecărui produs).
8. orice contraindicații relative recunoscute agenților biologici.

EVALUAREA TRATAMENTULUI

Evaluarea tratamentului este realizată pentru siguranța pacientului și pentru demonstrarea eficacității terapeutice.

Se realizează la intervale fixe în cadrul unor controale medicale cu evaluarea statusului clinic și biologic al pacientului. Sunt esențiale pentru detectarea cât mai rapidă a apariției unor evenimente medicale care necesită intervenția medicului.

Eficacitatea clinică se definește prin obținerea unui răspuns la tratament față de momentul inițial, obiectivat prin scorurile specifice.

Ținta terapeutică se definește prin:

- scăderea cu 50% a scorului PASI față de momentul inițial (inclusiv 50% din scorurile specifice pentru regiunile topografice speciale afectate - NAPSİ, PSSİ, ESİF) cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o remisiune a leziunilor în medie de 90%. Când pacientul prezintă leziuni atât în zonele speciale cât și în alte zone ale corpului și se pot calcula ambele scoruri (de ex. PASI și PSSİ) se ia în considerare scorul cel mai sever.
- și
- scăderea cu minim 5 puncte a scorului DLQI față de momentul inițial cu un obiectiv pe termen lung de a ajunge la o valoare absolută de cel mult 2.

Întreruperea tratamentului cu un agent biologic/ molecula mică cu acțiune intracelulară se face atunci când la evaluarea atingerii țintei terapeutice nu s-a obținut ținta terapeutică. Întreruperea tratamentului este de asemenea indicată în cazul apariției unei reacții adverse severe. În situațiile în care se impune întreruperea temporară a terapiei biologice (deși pacientul se încadrează în ținta terapeutică - de ex. sarcină, intervenție chirurgicală etc), tratamentul poate fi reluat cu același medicament (cu excepția Infliximab, conform rezumatul caracteristicilor produsului), după avizul medicului care a solicitat întreruperea temporară a terapiei biologice.

Dacă se întrerupe voluntar tratamentul biologic pentru o perioadă de minim 12 luni, este necesară reluarea terapiei convenționale sistemică și doar în cazul unui pacient nonresponder (conform definiției anterioare) sau care prezintă reacții adverse importante și este eligibil conform protocolului se poate iniția o terapie biologică. Dacă întreruperea tratamentului biologic este de durată mai mică și pacientul este responder conform definiției de mai sus, se poate continua terapia biologică.

Calendarul evaluărilor:

1. evaluare pre-tratament
2. evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice la 3 luni pentru toate preparatele biologice/ molecula mică cu acțiune intracelulară
3. prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice se face la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/moleculă mică cu acțiune intracelulară.
4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice (vezi 3).

1. Evaluarea pre-tratament

Pacientul trebuie evaluat înainte de inițierea tratamentului cu agent biologic/ molecula mică cu acțiune intracelulară (evaluare pre-tratament) prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă NAPSİ, PSSİ, ESİF) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Infecție TBC*	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA
Teste serologice	- HLG, VSH
	- creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
	- hepatita B (AgHBs)
	- hepatita C (Ac anti HVC)
Urina	analiza urinii
Radiologie	Radiografie cardio-pulmonară
Alte date de laborator semnificative	- după caz

* nu este necesară pentru inițierea tratamentului cu molecula mică cu acțiune intracelulară

2. Evaluarea siguranței terapeutice și a eficacității clinice

Pacientul trebuie evaluat pentru siguranța terapeutică și eficacitatea clinică la 3 luni de la inițierea terapiei cu agent biologic/ molecula mica cu acțiune intracelulară prin următoarele investigații:

Severitatea bolii	PASI (sau scoruri de zonă) și DLQI
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	
Teste serologice	- HLG, VSH - creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	- după caz

3. Prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice - la 6 luni de tratament continuu de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu acțiune intracelulară

Severitatea bolii	PASI (atingerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate (NAPSI, PSSI, ESIF) și DLQI (scăderea scorului cu 5 puncte)
Teste serologice	HLG, VSH creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT
Urina	Analiza urinii
Alte date de laborator semnificative	după caz

4. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice și a siguranței terapeutice se realizează la fiecare 6 luni de tratament de la prima evaluare a țintei terapeutice

		Monitorizare
Severitatea bolii	- PASI (menținerea PASI 50) sau scoruri de zonă reduse la jumătate, față de valoarea inițială (NAPSI, PSSI, ESIF) - DLQI (menținerea reducerii scorului cu 5 puncte față de valoarea inițială).	la fiecare 6 luni
Stare generală (simptomatologie și examen clinic)	Manifestări clinice (simptome și/sau semne) sugestive pentru: infecții, boli cu demielinizare, insuficiență cardiacă, malignități etc.	la fiecare 6 luni
Infecție TBC	- testul cutanat tuberculinic sau - IGRA*	Dupa primele 12 luni pentru pacienții care nu au avut chimioprofilaxie în acest interval este obligatorie testarea cutanată sau IGRA. Incepeand cu al doilea an si pentru acestia se solicita doar avizul medicului pneumolog Pentru ceilalți pacienți doar evaluarea anuală a medicului pneumo-ftiziolog Daca se considera necesar de catre medicul pneumo-ftiziolog sau dermatolog se efectueaza din nou analizele (test cutanat sau IGRA).
Teste serologice	HLG, VSH	la fiecare 6 luni
	creatinina, uree, electroliți (Na ⁺ , K ⁺), TGO (ASAT), TGP (ALAT), GGT	la fiecare 6 luni
	hepatita B (AgHBs)	anual
	hepatita C (Ac anti HVC)	anual
Urina	analiza urinii	la fiecare 6 luni
Radiologie	radiografie cardio-pulmonară	anual
Alte date de laborator semnificative	după caz	după caz

* nu este necesară pentru tratamentul cu molecula mica cu acțiune intracelulară

Recomandări privind evaluarea infecției TBC

Tuberculoza este o complicație potențial fatală a tratamentului cu agenți biologici. Riscul de a dezvolta tuberculoză trebuie evaluat obligatoriu la toți pacienții înainte de a se iniția tratamentul cu agenți biologici. Evaluarea va cuprinde: anamneza, examenul clinic, radiografia pulmonară postero-anterioară și un test imunodiagnostic: fie testul cutanat tuberculinic (TCT), fie IGRA (interferon-gamma release assay cum este de exemplu: Quantiferon TB GOLD). Orice suspiciune de tuberculoză activă (clinică sau radiologică), indiferent de localizare (i.e. pulmonară sau extrapulmonară: articulară, digestivă, ganglionară etc), trebuie să fie confirmată sau infirmată prin metode de diagnostic specifice de către medicul cu specialitatea respectivă în funcție de localizare.

Sunt considerați cu risc crescut de tuberculoză pacienții care prezintă cel puțin una din următoarele caracteristici:

- test imunodiagnostic pozitiv: TCT \geq 5 mm (diametru transversal al indurației) sau QFTG \geq 0,35 UI/mL (în condițiile unui test valid);
- leziuni pulmonare sechelare fibroase/calcare pe radiografia pulmonară cu un volum însumat estimat \geq 1 cm³, fără istoric de tratament de tuberculoză;
- contact recent cu un pacient cu tuberculoză pulmonară BAAR+.

Tratamentul cu agenți biologici se recomandă a fi inițiat după minim o lună de tratament al ITBL (infecția tuberculoasă latentă); în situații speciale (urgență) el poate fi început și mai devreme cu acordul medicului pneumolog. Întrucât această strategie preventivă nu elimină complet riscul de tuberculoză, se recomandă supravegherea atentă a pacienților sub tratament cu agenți biologici pe toată durata lui prin:

- monitorizarea clinică și educația pacientului pentru a raporta orice simptome nou apărute; în caz de suspiciune de tuberculoză indiferent de localizare, se va face rapid un demers diagnostic pentru confirmarea/infirmarea suspiciunii.
- repetarea testului imunodiagnostic (de preferință același cu cel inițial) după 12 luni în cazul în care primul test a fost negativ și pacientul nu a avut altă indicație de tratament al ITBL, apoi doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.
- Pacientul care a urmat un tratament complet și corect a unei ITBL după evaluarea inițială cu un test imunodiagnostic pozitiv, nu necesită repetarea testului imunodiagnostic întrucât acesta poate rămâne pozitiv timp îndelungat în absența persistenței ITBL, doar consult anual cu avizul medicului pneumolog.

Schimbarea agentului biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara

În cazul pacienților care la evaluare nu ating sau nu mențin ținta terapeutică la tratamentul cu un agent biologic sau cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau care au dezvoltat o reacție adversă care să impună oprirea respectivului agent biologic, medicul curant va recomanda schimbarea terapiei cu alt agent biologic original sau biosimilar pe care pacientul nu l-a utilizat anterior sau cu o molecula mica cu actiune intracelulara. Este permisă schimbarea agentului biologic cu un alt agent biologic (alt DCI) din aceeași clasă terapeutică doar o singură dată succesiv. Nu se va folosi un produs biosimilar după produsul său original care nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă. De asemenea, nu se va folosi agentul biologic original după biosimilarul său ce nu a fost eficient sau care a produs o reacție adversă.

În cazul schimbării agentului biologic, se recomandă respectarea prevederilor din rezumatul caracteristicilor fiecărui produs. Se poate schimba terapia biologică cu cea cu moleculă mică cu acțiune intracelulară sau invers, cu respectarea condițiilor de schimbare prezentate mai sus.

PRESCRIPTORI: tratamentul se inițiază de medici din specialitatea dermatologie-venerologie și se continuă de către medicul din specialitatea dermatologie-venerologie sau medicul de familie pe baza scrisorii medicale. Evaluările (PASI sau scoruri de zonă și DLQI) se efectuează numai de către medicul din specialitatea dermato-venerologie. Este obligatoriu completarea dosarului după fiecare evaluare.

Anexa Nr. 1**SCORUL DLQI pentru adulți și SCORUL CDLQI pentru copii****Scorul DLQI**

Scorul DLQI - Dermatological Life Quality Index a fost elaborat de Prof. A. Finlay din Marea Britanie. Scorul DLQI poate fi utilizat pentru orice afecțiune cutanată.

Pacientul răspunde la cele 10 întrebări referindu-se la experiența sa din ultima săptămână. Textul chestionarului este următorul:

Scorul DLQI pentru adulți

Unitatea sanitară:

Data:

Nume pacient:

Diagnostic:

Semnatura pacient:

Nume si parafa medic:

Adresa:

Scor:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ați simțit **senzații de mâncărime, înțepături, dureri sau rană** la nivelul pielii?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ați fost de **jenat sau conștient** de boală datorită pielii dvs.?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult a interferat boala dvs. de piele cu mersul la **cumpărături** sau cu **îngrijirea casei și a grădinii**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

4. În ultima săptămână, cât de mult a influențat problema dvs de piele **alegerea hainelor** cu care v-ați îmbrăcat?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

5. În ultima săptămână, cât de mult v-a afectat problema dvs. de piele **activitățile sociale** sau cele **de relaxare**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

6. În ultima săptămână, cât de mult v-a împiedicat pielea dvs. să practicați un **sport**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

7. În ultima săptămână v-a împiedicat pielea dvs. la **serviciu** sau **studiu**?

Da/Nu-Nerelevant

Dacă "**nu**" în ultima săptămână cât de mult a fost pielea dvs. o problemă pentru serviciu sau studii?

Mult/Puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. dificultăți cu **partenerul sau oricare din prietenii apropiați** sau **rude**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

9. În ultima săptămână, cât de mult v-a creat pielea dvs. **dificultăți sexuale**?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

10. În ultima săptămână, cât de mult a fost o problemă **tratamentul pentru afecțiunea dvs.**, de ex. pentru că v-a murdărit casa sau a durat mult timp?

Foarte mult/Mult/Puțin/Deloc-Nerelevant

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©AY Finlay. GK Khan, aprilie 1992.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Scorul DLQI pentru copii (cDLQI)

Unitatea sanitară:

Data:

Nume:

Nume parinti:

Adresa:

Scor:

Vârsta:

Nume si parafa medic

Diagnostic:

Scopul acestui chestionar este de a măsura cât de mult v-a afectat viața ÎN ULTIMA SĂPTĂMÂNĂ problema dvs. de piele. Vă rugăm să bifați câte o căsuță pentru fiecare întrebare.

1. În ultima săptămână, cât de mult ai avut la nivelul pielii senzația de **mâncărime, rană, durere** sau ai simțit **nevoia de a te scărpină**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

2. În ultima săptămână, cât ai fost de **jenat sau conștient de boală, indispus sau trist** datorită pielii tale?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

3. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat pielea **relațiile cu prietenii**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

4. În ultima săptămână, cât de mult te-ai schimbat sau ai purtat **haine sau încălțăminte diferită sau specială** din cauza pielii?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

5. În ultima săptămână, cât de mult a influențat pielea ta **ieșitul afară, jocurile sau activitățile preferate**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

6. În ultima săptămână, cât de mult ai evitat **înotul sau alte sporturi** din cauza problemei tale de piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

7. Ultima săptămână a fost de **școală**? Dacă da: Cât de mult ți-a influențat pielea **lucrul la școală**?

Oprirea școlii/Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Ultima săptămână a fost **vacanță**? Dacă da: Cât de mult a influențat problema ta de piele **plăcerea vacanței**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

8. În ultima săptămână, cât de mult ai avut probleme cu alții din cauza pielii tale pentru că **ți-au pus porecle, te-au tachinat, te-au persecutat, ți-au pus întrebări sau te-au evitat**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

9. În ultima săptămână, cât de mult ți-a influențat problema ta de piele **somnul**?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

10. În ultima săptămână, cât de mult te-a deranjat **tratamentul** pentru piele?

Foarte mult/Destul de mult/Doar puțin/Deloc

Vă rugăm să verificați dacă ați răspuns la toate întrebările. Vă mulțumesc.

©M.S. Lewis-Jones, A.Y. Finlay, mai 1993, Nu poate fi copiat fără permisiunea autorilor.

Se vor atribui scoruri de la 0 la 3 răspunsurilor:

- 0 pentru "deloc", "nerelevant" sau lipsa răspunsului
- 1 pentru "puțin"
- 2 pentru "mult"
- 3 pentru "foarte mult" și pentru răspunsul "Da" la întrebarea 7.

Se va obține un scor de la 0 la 30. Cu cât scorul va fi mai mare cu atât calitatea vieții pacientului este mai afectată de boală.

Interpretarea scorului:

- 0 - 1 = fără efect asupra calității vieții pacientului
- 2 - 5 = efect scăzut asupra calității vieții pacientului
- 6 - 10 = efect moderat asupra calității vieții pacientului
- 11 - 20 = efect important asupra calității vieții pacientului
- 21 - 30 = efect foarte important asupra calității vieții pacientului.

Anexa Nr. 2

Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului adult cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic/ molecula mica cu acțiune intracelulară

DATE GENERALE

Pacient:

Nume

Prenume

Data nașterii (zi/lună/an): ___/___/___

CNP: □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □ □

Adresă corespondență/telefon:

Pacientul a semnat declarația de consimțământ DA NU

Anexați un exemplar DA NU

Nume medic de familie + adresă corespondență:

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii).

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcere trofice			
Afecțiuni sanguine - descrieți			
Reacții (boli) alergice locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna ____

Data debutului: anul ____ luna ____

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie, cu parafa și semnatura medicului anatomopatolog și autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doză	Data începerii	Data opririi	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse*), ineficiență etc.)

*) termenul de "reacții adverse" se referă la **reacții adverse majore**, de principiu manifestările digestive de tip dispeptic nu se încadrează în această categorie și nu justifică întreruperea/modificarea terapiei.

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la terapiile sistemice standard, furnizați detalii privitor la altă terapie actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE:

Medicament	Doza actuală	Din data de:	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză - DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS:

Medicament	Doză	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ:

Data: _ / _ / _

Greutate (kg): _ _ _ _ Talie (cm): _ _ _ _

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor DLQI (se vor anexa formularele semnate de pacient SI SEMNATE SI PARAFATE DE MADICUL DERMATOLOG CURANT)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU) NAPSI			
PSSI			
ESIF			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemogramă:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			

Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC/ molecula mica cu actiune intracelulara PROPUS: INIȚIERE

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)

..... (DCI)

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni			

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC/ molecula mica cu actiune intracelulara (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI)

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)

..... (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

Agent biologic/ molecula mica cu actiune intracelulara inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială) (DCI)

Agent biologic nou introdus/ molecula mica cu actiune intracelulara (denumire comercială)

..... (DCI)

	interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0		
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni			

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. COMPLIANȚA LA TRATAMENT:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. **Datele se introduc obligatoriu în Registrul Național de Psoriazis. Este obligatorie introducerea în Registrul Național de Psoriazis și a pacienților care au terapie conventionala sistemică din momentul inițierii acesteia sau din momentul preluării pacientului de către medicul dermatolog curant (cu menționarea la rubrica de observații din Registru a documentelor justificative-nr. de înregistrare consultație, rețeta etc) pentru a avea dovada eligibilității acestuia.**

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare a atingerii țintei terapeutice, la șase luni de la inițierea terapiei biologice/ molecula mica cu actiune intracelulara și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pacient adult

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT

Subsemnatul/Subsemnata menționez că mi-a fost explicat pe înțelesul meu diagnosticul, planul de tratament și mi s-au comunicat informații cu privire la gravitatea bolilor, precum și posibilele reacții adverse sau implicații pe termen lung asupra stării de sănătate ale terapiilor administrate, inclusiv într-o eventuala sarcina și **îmi asum și însușesc tratamentele propuse și voi respecta indicațiile date.**

Am luat la cunoștință că, pe parcursul acestui proces, va fi asigurată confidențialitatea deplină asupra datelor mele personale și medicale, eventuala prelucrare a acestora făcându-se în mod anonim. Colectarea datelor solicitate va contribui atât la îmbunătățirea îngrijirii mele medicale, cât și la ameliorarea serviciilor de sănătate asigurate tuturor pacienților.

(pentru pacienți) Declar pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei nu sunt însărcinată și nu alăptez și mă oblig ca în cazul în care rămân însărcinată să anunț medicul curant dermato-venerolog.

Am înțeles informațiile prezentate și declar în deplină cunoștință de cauză că mi le însușesc în totalitate, așa cum mi-au fost explicate de domnul/doamna dr.

.....

Pacient: (completați cu MAJUSCULE)

NUME

PRENUME

Medic: (completați cu majuscule)

NUME.....

PRENUME.....

Semnătura pacient:

Semnătura și parafa medic:

Data: _ / _ / _ _ _ _

Anexa Nr. 3**Fișa de evaluare și monitorizare a pacientului pediatric (4 - 18 ani) cu psoriazis vulgar cronic sever în plăci aflat în tratament cu agent biologic****PACIENT**

Nume

Prenume

Data nașterii: CNP:

Adresa

.....

Telefon

Medic curant dermatolog:

Nume Prenume

Unitatea sanitară

Adresa de corespondență

Telefon: Fax E-mail

Parafa: Semnătura:

I. CO-MORBIDITĂȚI:

Pacientul a prezentat următoarele afecțiuni (bifați varianta corespunzătoare la **fiecare rubrică**, iar dacă răspunsul este **DA**, furnizați detalii)

	DA/NU	Data diagnostic (lună/an)	Tratament actual
Infecții acute			
Infecții recidivante/persistente			
TBC - dacă nu face tratament actual, data ultimului tratament și data ultimei evaluări fiziologice			
HTA			
Boala ischemică coronariană/IM			
ICC			
Tromboflebită profundă			
AVC			
Epilepsie			
Boli demielinizante			
Astm bronșic			
BPOC			
Ulcer gastro-duodenal			
Boli hepatice			
Boli renale			
Diabet zaharat - tratament cu: dietă <input type="checkbox"/> oral <input type="checkbox"/> insulină <input type="checkbox"/>			
Ulcer trofice			
Afecțiuni sanguine - descriseți			
Reacții (boli) alergice			

locale <input type="checkbox"/> - generale <input type="checkbox"/>			
Reacții postperfuzionale			
Afecțiuni cutanate			
Neoplasme - descrieți localizarea			
Spitalizări			
Intervenții chirurgicale			
Alte boli semnificative			

II. DIAGNOSTIC ȘI ISTORIC PSORIAZIS (se va completa doar la vizita de evaluare pre-tratament)

Diagnostic cert de psoriazis: anul ____ luna ____
 Data debutului: anul ____ luna ____

La inițierea tratamentului se va anexa și **buletinul de analiză histopatologic**, în original sau copie autentificată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog.

III. TERAPII CLASICE SISTEMICE URMATE ANTERIOR - se completează numai la vizita de evaluare pre-tratament, nu este necesară completarea pentru dosarul de continuare a terapiei

(în cazul modificării dozelor se trece data de începere și de oprire pentru fiecare doză)

Medicament	Doza	Data începerii	Data întreruperii	Observații (motivul întreruperii, reacții adverse, ineficiență sau a fost bine tolerat)

În caz de intoleranță MAJORĂ/CONFIRMATĂ (anexați documente medicale) la MTX, furnizați detalii privitor la altă terapie de fond actuală.

IV. TERAPII CLASICE SISTEMICE ACTUALE

	Doza actuală	Din data de	Puteți confirma că pacientul folosește continuu această doză? DA/NU
1.			
2.			

V. ALTE TRATAMENTE ACTUALE PENTRU PSORIAZIS

Medicament	Doza	Data începerii	Observații (motivul introducerii)

VI. EVALUARE CLINICĂ

Data: __/__/____
 Greutate (kg): ____ Talie (cm): ____

	La inițierea terapiei	Precedent	Actual
Scor PASI			
Scor cDLQI (se vor anexa formularele semnate de părinți sau aparținătorilor legali)			
Regiuni topografice speciale afectate (DA/NU)			

NAPSI			
PSSI			
ESIF			

VII. EVALUARE PARACLINICĂ:

Se vor anexa buletinele de analiză cu valabilitate de maxim 45 de zile, în original sau copie autenticată prin semnătura și parafa medicului curant dermatolog

Se vor insera rezultatele de laborator corespunzătoare etapei de evaluare conform Protocolului.

Analiza	Data	Rezultat	Valori normale
VSH (la o oră)			
Hemograma:			
Hb			
Hematocrit			
Număr hematii			
Număr leucocite			
Număr neutrofile			
Număr bazofile			
Număr eozinofile			
Număr monocite			
Număr limfocite			
Număr trombocite			
Altele modificate			
Creatinină			
Uree			
TGO (ASAT)			
TGP (ALAT)			
GGT			
Sodiu			
Potasiu			
AgHBs			
Ac anti HVC			
Sumar de urină			
Radiografie pulmonară			
Testul cutanat tuberculinic sau IGRA			
Alte date de laborator semnificative			

VIII. TRATAMENTUL BIOLOGIC PROPUȘ:

INIȚIERE

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

CONTINUAREA TERAPIEI CU AGENT BIOLOGIC (CONTROL EFECTUAT DE LA PRIMA EVALUARE A EFICACITĂȚII CLINICE - LA INTERVAL DE 6 LUNI DE LA INIȚIERE ȘI APOI DIN 6 IN 6 LUNI)

Agent biologic (denumire comercială) (DCI)

DOZĂ de continuare

Interval de administrare

Mod de administrare

SCHIMBAREA AGENTULUI BIOLOGIC

Agent biologic inefficient/care a produs o reacție adversă (denumire comercială)

(DCI)

Agent biologic nou introdus (denumire comercială) (DCI)

		interval	data administrării	doza	mod administrare
1	Vizită inițială	0			
2	Vizita de evaluare a eficacității clinice la 3 luni				

În cazul în care se solicită schimbarea terapiei biologice vă rugăm să precizați motivul (ineficiență, reacții adverse):

.....

IX. REACȚII ADVERSE (RA) legate de terapia PSORIAZIS (descrieți toate RA apărute de la completarea ultimei fișe de evaluare; prin RA se înțelege orice eveniment medical semnificativ, indiferent de relația de cauzalitate față de boală sau tratamentul administrat, vor fi precizate cel puțin: diagnosticul, descrierea pe scurt a RA, data apariției/rezolvării, tratamentul aplicat):

.....

X. Complanța la tratament:

Bună Necorespunzătoare

XI. CONCLUZII, OBSERVAȚII, RECOMANDĂRI:

.....

NOTĂ:

Fișa se completează citeț, la toate rubricile, alegând varianta corespunzătoare și precizând detalii acolo unde sunt solicitate. Datele se introduc în Registrul Național de psoriazis.

Completarea fișei se face la inițierea terapiei, la 3 luni, la prima evaluare pentru atingerea țintei terapeutice, apoi la 6 luni de la inițiere și apoi la fiecare 6 luni (sau mai des în caz de necesitate).

După întreruperea definitivă a terapiei este obligatorie efectuarea unor evaluări de control, la fiecare 6 luni, pentru toți pacienții care au fost supuși tratamentului cu agenți biologici timp de 2 ani. Este obligatorie păstrarea dosarului medical complet al pacientului (bilete externare, fișe ambulator, rezultate analize medicale etc.) la medicul curant pentru eventuale solicitări ale forurilor abilitate.

Declarație de consimțământ pentru pacientul pediatric

CONSIMȚĂMÂNT PACIENT

Copilul

CNP copil:

Subsemnații

CNP:

CNP:

(se completează CNP-urile părinților sau aparținătorilor)

Domiciliați în str., nr. ..., bl. ..., sc. ..., et., ap. ..., sector, localitatea, județul, telefon, în calitate de reprezentant

legal al copilului, diagnosticat cu sunt de acord să urmeze tratamentul cu

Am fost informați asupra importanței, efectelor și consecințelor administrării acestei terapii cu produse biologice.

Ne declarăm de acord cu instituirea acestui tratament precum și a tuturor examenelor clinice și de laborator necesare unei conduite terapeutice eficiente.

Ne declarăm de acord să urmeze instrucțiunile medicului curant, să răspundem la întrebări și să semnalăm în timp util orice manifestare clinică survenită pe parcursul terapiei.

(pentru pacienți) Declarăm pe proprie răspundere că la momentul inițierii terapiei pacienta nu este însărcinată și nu alăptează și ne obligăm ca în cazul în care rămâne însărcinată să fie anunțat medicul curant dermato-venerolog.

Medicul specialist care a recomandat tratamentul:

.....
Unitatea sanitară unde se desfășoară monitorizarea tratamentului
.....

Data

Semnătura părinților sau aparținătorilor legali

.....
.....

Semnătura pacientului (copil peste vârsta de 14 ani)
(facultativ)

.....

Semnătura și parafa medicului”

33. La anexa nr. 2, protocolul terapeutic corespunzător poziției nr. 20 cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB se modifică și se înlocuiește cu următorul protocol:

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 20 cod (LB01B): HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CIROZĂ HEPATICĂ CU VHB

1. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

1.1. Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT peste valoarea normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN - VHB \geq 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest, Fibroscan sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal și viremie VHB $>$ 2000 ui/ml, la inițierea medicației antivirale. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții

sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). În cazul în care se utilizează Fibroscan este necesară o valoare de cel puțin 7 KPa.

- Evaluarea histologică, virusologică și biochimică nu va avea o vechime mai mare de 6 luni.

1.2. Opțiuni terapeutice la pacientul naiv

- **Entecavir**

- Doza recomandată: 0,5 mg/zi
- Durata terapiei: - până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Situații în care este indicat Entecavir față de Tenofovir disoproxil fumarat:

- vârsta peste 60 ani
- boala osoasă (situații clinice care necesită administrarea de corticosteroizi cronic, osteoporoză)
- boli renale (rata filtrării glomerulare < 60 ml/min/1.73 m², albuminurie > 30 mg/24 h, fosfat seric < 2.5 mg/dl, hemodializă)

Observații

La pacientul cu insuficiență renală doza de entecavir trebuie adaptată în funcție de clearance-ul creatininei (tabel 1)

- **Tenofovir**

- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Observații

În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul creatininei.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul creatininei (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

- **Adefovir:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență și reacțiile adverse renale frecvente.
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității
- **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență. Doar în situații speciale: reacții adverse, intoleranță sau contraindicații de administrare Entecavir sau Tenofovir.

- Doza recomandată: 100 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Tabel 1 - Adaptarea dozelor de analogi nucleozidici/nucleotidici (ANN) în funcție de clearance-ul la creatinină

Clearance-ul creatininei (ml/min)	Entecavir*)		Adefovir	Tenofovir
	Pacienți naivi la ANN	Pacienți cu rezistență la lamivudină sau ciroză decompensată		
> 50	0,5 mg/zi	1 mg/zi	10 mg/zi	245 mg/zi
30 - 49	0,25 mg/zi sau 0,5 mg la 48 h	0,5 mg/zi sau 1 mg la 48 h	10 mg la 48 h	245 mg la 48 h
10 - 29	0,15 mg/zi sau 0,5 mg la 72 h	0,3 mg/zi sau 1 mg la 72 h	10 mg la 72 h	245 mg la 72 - 96 h
< 10	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	Nu se recomandă	Nu se recomandă
pacienți hemodializați **) sau dializă peritoneală	0,05 mg/zi sau 0,5 mg la 7 zile	0,1 mg/zi sau 1 mg la 7 zile	10 mg la 7 zile, după dializă	245 mg la 7 zile

*) la doză < 0,5 mg de entecavir se recomandă soluție orală. Dacă soluția orală nu este disponibilă se vor administra comprimate cu spațierea dozelor

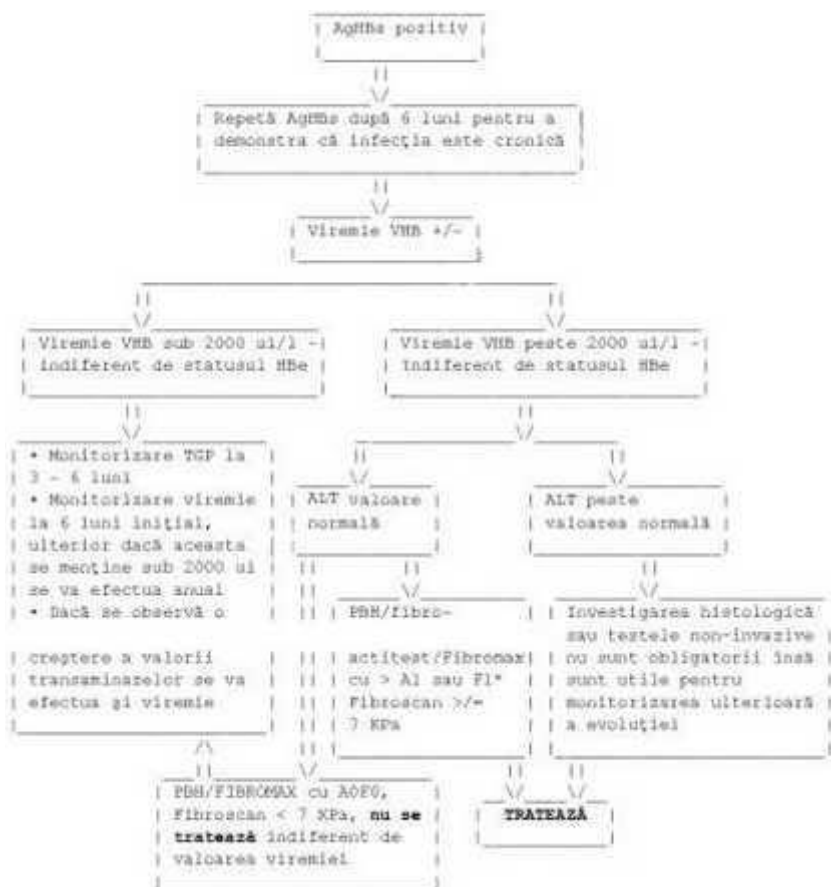
**) în zilele cu hemodializă entecavirul se va administra după ședința de hemodializă

- **Interferon pegylat α -2a***
 - Doza recomandată: 180 mcg/săpt
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

1.3. Decizia terapeutică inițială - algoritm (fig. 1)

Fig. 1 - Algoritm de tratament în hepatita cronică VHB - decizia terapeutică inițială



1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, adefovir, tenofovir sau lamivudină

În tabelul 2 sunt prezentate tipurile de răspuns la tratamentul cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tabel 2 - Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 1 log ₁₀ după 12 spt de terapie Lipsa scăderii viremiei cu cel puțin 2 log ₁₀ după 24 spt de terapie
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parțial	Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie <ul style="list-style-type: none"> - pentru pacienții care primesc antiviralele cu bariera genetică joasă (Lamivudina, Adefovir) și care au viremie detectabilă la 48 spt se impune schimbarea terapiei antivirale - rezistența la lamivudină - ideal a se administra tenofovir. - pentru pacienții care primesc antivirale cu barieră genetică înaltă (Tenofovir, Entecavir) și care au viremie detectabilă la 48 de spt însă dinamica viremiilor arată o scădere evidentă a valorilor acestora, se poate continua schema terapeutică. Se consideră că o viremie de sub 1000 ui/ml este o viremie acceptabilă pentru continuarea terapiei. Dacă după 6 luni se constată că viremia are tendința la creștere, este necesară înlocuirea schemei antivirale. Va fi considerată eșec terapeutic doar situația în care viremia înregistrează o valoare sub 1000 ui/ml însă a scăzut cu mai puțin de 2 log₁₀ față de valoarea anterioară terapiei. - rezistența la entecavir - switch la tenofovir - rezistența la tenofovir - deși nu a fost semnalată până în prezent, se recomandă fie switch la entecavir, fie adăugare entecavir
Breakthrough virusologic	creșterea cu mai mult de 1 log ₁₀ a viremiei HBV față de nadir

- Evaluarea răspunsului inițial se face la 6 luni de terapie prin determinarea:
 - ALT
 - ADN-VHB. Dacă acesta nu a scăzut cu mai mult de 2 log₁₀, se consideră rezistență primară și se oprește tratamentul.

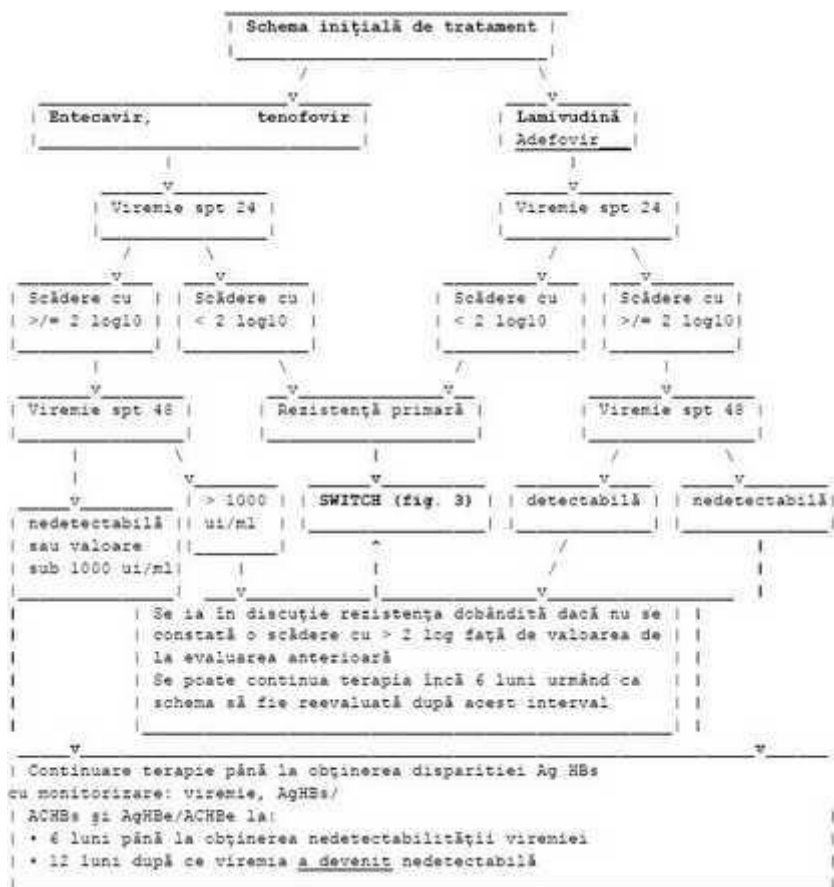
- Evaluarea ulterioară a pacienților se va face din punct de vedere virusologic astfel:
 - La 6 luni interval până la obținerea unei viremii nedetectabile
 - Anual pentru pacienții care au ajuns la viremie nedetectabilă

Această evaluare va cuprinde:

- ALT;
 - AgHBs/AcHBs; AgHBe/AcHBe în cazul pacienților cu AgHBe pozitiv.
 - ADN-VHB.
-
- În funcție de răspunsul biochimic și virusologic tratamentul se va opri sau se va putea continua până la dispariția Ag HBs
 - Se poate opri tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la pacienții cu hepatita cronică B AgHBe pozitivă dacă se obține ADN-VHB nedetectabil și seroconversie în sistemul HBe, după 6 - 12 luni de terapie antivirală de consolidare. La latitudinea medicului curant, la această categorie de pacienți se poate continua tratamentul până la dispariția AgHBs.
 - Se poate lua în considerare oprirea tratamentului cu analogi nucleosidici/nucleotidici numai la pacienții non-cirofici la care s-au realizat cel puțin 3 ani de supresie virală susținută și numai dacă acești pacienți pot fi monitorizați foarte atent după oprirea tratamentului antiviral
 - Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei la o valoare mai mare de 1000 ui/ml sub tratament se consideră rezistență și lipsă de răspuns terapeutic.
 - Rezistența și lipsa de răspuns impun reevaluarea pacientului și luarea unei noi decizii terapeutice.
 - Dispariția AgHBs va impune întreruperea tratamentului antiviral după șase luni de tratament de consolidare, indiferent de apariția sau nu a Ac anti HBs.

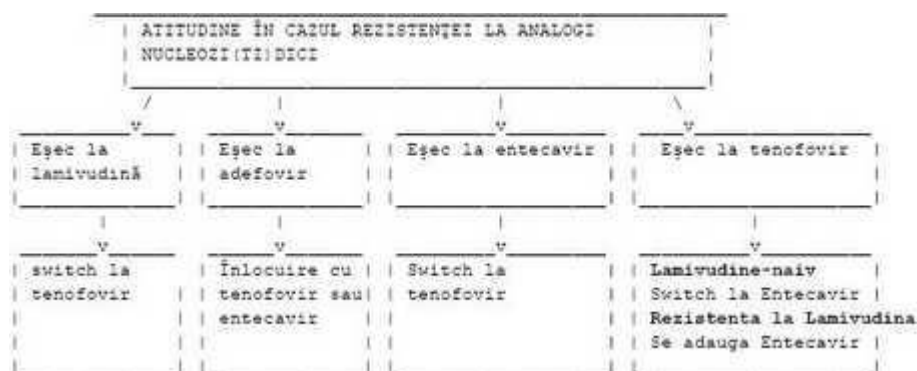
Monitorizarea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici/nucleotidici - algoritm terapeutic (fig. 2)

Figura 2 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



În cazul semnalării rezistenței la un analog nucleozidic/nucleotidic, schema terapeutică va fi modificată conform algoritmului de mai jos (fig. 3).

Figura 3 - Modificarea schemei terapeutice în cazul rezistenței la analogii nucleozidici/nucleotidici



1.5. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a

În tabelul 3 sunt prezentate tipurile de răspuns în timpul terapiei cu interferon

Tabel 3 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	• la pacienții cu hepatită cronică VHB Ag HBe pozitiv Ag HBs cantitativ > 20000 UI/ml la 24 săptăm. de tratament
Răspuns virusologic	• scăderea viremiei cu cel puțin $2 \log_{10}$ față de valoarea inițială după 24 spt de tratament • viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	• seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi • seroconversie HBs pentru pacienții HBe negativi

- **Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon pegylat alfa 2a: (fig. 4)**
 - pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și Ac HBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 săpt. post-terapie
 - verificarea viremiei la 24 săpt., la 48 săpt și la 24 săpt. după terminarea terapiei
 - inițierea unei noi scheme terapeutice după tratamentul cu interferon/analogi se va face la mai mult de 24 spt de la terminarea terapiei cu îndeplinirea criteriilor de inițiere (reevaluare histologică, virusologică și biochimică la momentul solicitării noii scheme terapeutice)
- **Evaluare în timpul terapiei:**
 - Urmărire lunară hemoleucograma completă și ALT, TSH la 3 luni
- **Evaluare după terminarea terapiei antivirale:**
 - se va face la 6 luni și la 12 luni de la sfârșitul tratamentului cu Peginterferon: AST, ALT, Ag HBs, Ac anti HBs, Ag HBe, Ac anti- HBe, viremie VHB, precum și evaluarea activității necroinflamatorii și fibrozei hepatice prin Fibromax/Fibroscan/biopsie hepatică. Se va institui tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici dacă sunt întrunite criteriile de inițiere a tratamentului antiviral.

2. HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Categoriile de pacienți pretratați:

I. Pacienți pretratați cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Identice cu pacienții naivi

a. Terapie cu lamivudină oprită cu mai mult de 6 luni anterior (fără a putea demonstra rezistența la lamivudină)

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată: 1 mg/zi^{*)}
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
 - Se adaptează doza la clearance-ul la creatinină (vezi tabel 1)

^{*)} în cazul pacienților cu eșec la lamivudină, rata de răspuns virusologic (viremie < 300 copii/ml) la doar 30 - 40% dintre subiecți, AASLD, EASL, APSL recomandă tenofovir. Se poate utiliza entecavir 1 mg doar la pacienții care au fost pretratați cu lamivudină (și la care lamivudina a fost oprită de peste 6 luni) fără a putea demonstra rezistența la aceasta.

sau

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
 - În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai

frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat α -2a***
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon

b. Pacienți cu lipsă de răspuns sau eșec terapeutic în timpul terapiei cu lamivudină

Criterii de includere în tratament:

- Pacienții la care se semnalează eșec în timpul terapiei cu lamivudină, fiind evidentă instalarea rezistenței, se vor trata cu:

Opțiuni terapeutice

- **Tenofovir**
- Doza recomandată: 245 mg/zi
- Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- În cazul schemelor terapeutice conținând tenofovir se recomandă calcularea clearance-ului creatininei înainte de inițierea terapiei precum și monitorizarea funcției renale (clearance-ul creatininei și concentrația plasmatică de fosfat) la interval de 3 luni în primul an de tratament, și, ulterior, la interval de 6 luni. La pacienții care prezintă risc de a dezvolta insuficiență renală, inclusiv pacienții care au prezentat anterior evenimente adverse renale în timpul tratamentului cu adefovir dipivoxil, trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă a funcției renale. Tenofovir nu a fost studiat la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Nu se va administra la pacienții cu afectare renală anterior inițierii terapiei antivirale decât în cazul în care nu există altă opțiune terapeutică, cu doze adaptate la clearance-ul la creatinină.

Dacă sub tratament survine o creștere a creatininei, dozele de tenofovir vor fi ajustate la clearance-ul la creatinină (tabel 1). Nu există studii care să demonstreze eficiența reducerii dozelor de tenofovir. Dacă se consideră că beneficiile depășesc riscurile se poate administra tenofovir.

sau

- **Interferon pegylat α -2a***
- Doza recomandată: 180 mcg/săpt
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) ideal de efectuat genotipare VHB. Genotipul D se asociază cu o rată mai mică de răspuns la interferon
Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

II. Pacienți pretratați cu alți analogi nucleozidici/nucleotidici

Decizia terapeutică va fi similară cu cea de la pacientul naiv (vezi fig. 3).

Evaluarea sub tratament se va face ca și în cazul pacienților naivi.

III. Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon pegylat alfa 2a

Criteria de includere în tratament:

- Se evaluează și se tratează cu analogi nucleozidici/nucleotidici ca și pacienții naivi.

3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

Criteria de includere în tratament

- viremie detectabilă, indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ;
- ciroză demonstrată histologic (PBH, Fibromax sau Fibroscan)

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată - 0,5 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.sau
- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- **Adefovir:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență.
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.
- **Lamivudina:** nu se folosește ca opțiune terapeutică de prima linie, din cauza riscului înalt de rezistență.
 - Doza recomandată: 100 mg/zi
 - Durata terapiei: până la dispariția Ag HBs sau până la pierderea eficacității.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu entecavir, tenofovir, adefovir sau lamivudină

- Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/AC HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB
- Criteriile de stop tratament sau de înlocuire a acestuia sunt aceleași ca și în cazul pacientului cu hepatită cronică.

4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

Criterii de includere în tratament:

- ADN-VHB pozitiv indiferent de valoare
- IgG anti-VHD negativ
- Ciroză clasa Child Pugh B sau C

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir**
 - Doza recomandată - 1 mg/zi
 - Durata terapiei: - indefinit.

sau

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: - indefinit.

Pacienții vor fi monitorizați atent pentru a depista la timp apariția unor reacții adverse rare, dar redutabile: acidoza lactică și disfuncția renală.

Evaluarea răspunsului la tratament:

- Se vor verifica ALT și viremia VHB după 6 luni. Viremia va fi ulterior verificată la interval de 6 luni până când va deveni nedetectabilă. După ce viremia va atinge nedetectabilitatea se vor verifica anual: viremie VHB, AgHBs/Ac HBs.
- Transaminazele vor fi monitorizate la 6 luni. Creșterea transaminazelor va impune verificarea viremiei VHB

5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECTIE VHB + VHC

- În cazul în care VHC nu se replică, terapia infecției VHB se poate face atât cu interferon pegylat cât și cu analogi nucleotidici/nucleozidici ca și în cazul pacientului naiv. În cazul cirozei hepatice decompensate în care interferonul pegylat este contraindicat se pot utiliza analogii nucleozidici/nucleotidici
- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB trebuie să primească atât tratament cu antivirale directe, cât și tratament cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în aceleași condiții ca în cazul monoinfecției VHB

- Pacienții care prezintă coinfecție VHC (cu RNA-VHC replicativ) și VHB și care nu îndeplinesc criteriile standard pentru tratamentul VHB vor primi tratament cu analogi nucleotidici/zidici (ANN) în timpul tratamentului cu antivirale directe și încă 12 săptămâni post-tratament (pe durata tratamentului pentru Hepatita C și încă 12 săptămâni), având în vedere riscul activării infecției virale B.
- Pacienții cu Ag HBs negativ și anti HBc pozitivi ce urmează tratament cu antivirale directe pentru VHC trebuie monitorizați și testați pentru reactivarea VHB în caz de creștere a transaminazelor.

6. COINFECTIE VHB-HIV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART
- tratarea hepatitei B la coinfectatul HIV HBV care nu primește HAART va trebui să evite utilizarea lamivudinei, entecavirului și tenofovirului, pentru a nu determina mutații de rezistență ale HIV.

6.1. Tratament doar pentru VHB - fără criteriile de inițiere a terapiei HAART

- nu se folosesc antivirale active și pe HIV (lamivudină, tenofovir, entecavir) dacă între timp pacientul nu primise deja una din aceste terapii pentru infecția cu HIV

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat α -2a**
 - Doza recomandată: 180 μ g/săptămână,
 - Durata terapiei: 12 lunisau
- **Adefovir**
 - Doza recomandată: 10 mg/zi
 - Durata terapiei: până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;
- tratament ARV ce include tenofovir + lamivudină;
- de evitat monoterapia cu lamivudină pentru evitarea dezvoltării rezistenței HIV.

Pacienții cu VHB rezistent la lamivudină dar cu HIV cu sensibilitate păstrată la Lamivudină și creșterea ADN-VHB > 1 log₁₀ copii/ml față de nadir;

- se menține lamivudina și se adaugă tenofovirul la schema ARV;
- pot fi alese entecavirul sau adefovirul.

6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

- evitarea decompensării bolii hepatice prin sindromul de reconstrucție imună;
- tratament cu tenofovir + lamivudină și completarea schemei ARV - tip HAART.

7. COINFECTIE VHB + VHD

7.1. Pacient naiv

Se pot descrie trei situații distincte în coinfecția VHB + VHD: (fig. 5)

- a. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB detectabilă și viremie VHD nedetectabilă
- b. Infecție VHB + VHD cu viremie VHB nedetectabilă și viremie VHD detectabilă
- c. Infecție VHB + VHD în care atât viremia VHB cât și viremia VHD sunt detectabile

Infecție VHB + VHD + boala decompensată: PEG-IFN nu se administrează la acești pacienți; trebuie evaluați pentru transplantul hepatic.

Analogii nucleozidici/nucleotidici ar trebui luați în considerare pentru tratament în cazul bolii decompensate dacă HBV DNA este detectabil.

7.1.a. Terapie în situația în care viremia VHB > 2000 ui/ml și viremie VHD nedetectabilă

Pacienții co-infecțați B+D cu viremie VHD nedetectabilă pot fi tratați ca și pacienții monoinfecțați VHB naivi. Se recomandă monitorizarea viremiei VHD anual pentru evidențierea unei eventuale reactivări a infecției VHD.

7.1.b. Terapie în situația în care viremia VHB este detectabilă sau nedetectabilă și viremia VHD detectabilă indiferent de valoare.

Criteria de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT mai mare decât valoarea maximă normală
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN - VHD pozitiv.
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu ALT normal, viremie VHB și viremie VHD detectabilă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

- vârsta
- peste 18 ani cu evaluarea pacientului din punct de vedere al posibilelor comorbidități care pot contraindica terapia cu interferon. În cazul unor astfel de comorbidități va fi necesar avizul unui specialist ce îngrijește boala asociată infecție B+D. Pacientul în vârstă de peste 70 de ani poate primi terapie antivirală doar dacă are aviz cardiologic, neurologic, pneumologic și psihiatric că poate urma terapie antivirală.

Opțiuni terapeutice

- **Interferon pegylat alfa-2a:**
- Doza recomandată: 180 mcg/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

sau

- **Interferon pegylat alfa-2b**
- Doza recomandată: 1,5 mcg/kgc/săptămână
- Durata terapiei: 48 - 72 - 96 săptămâni

Se **monitorizează lunar** hemograma, sau chiar săptămânal dacă se constată citopenii severe.

Monitorizarea virusologică: - peg interferonul alfa poate fi continuat până la săptămâna 48, indiferent de patternul de răspuns virusologic, dacă este bine tolerat, pentru că pot apare răspunsuri virusologice tardive la pacienții non-responderi primari.

Pentru pacientul la care se constată evoluție virusologică favorabilă (scăderea viremiei D la 24 și 48 săptămâni de tratament) se poate continua terapia până la 96 spt.

7.2. Pacient anterior tratat cu interferon standard sau interferon pegylat

La pacientul care a primit anterior tratament antiviral și la care se constată reapariția viremiei VHD se poate relua terapia antivirală ca și în cazul pacientului naiv. Schema terapeutică va fi aleasă în funcție de nivelul de replicare al VHB și VHD (ca și la pacientul naiv).

7.3. Pacientul cu ciroză hepatică decompensată cu viremie detectabilă B

Se poate lua în considerare tratamentul cu analogi nucleosidici/nucleotidici la această categorie de pacienți. Se inițiază tratamentul cu Entecavir 1 mg pe zi sau Tenofovir 245 mg pe zi dacă se constată non-răspuns virusologic. Durata tratamentului: indefinit.

8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT:

- Tuturor pacienților ce vor urma terapie imunosupresoare sau chimioterapie trebuie să li se efectueze screeningul VHB înaintea administrării tratamentului (Ag HBs, anti HBs, anti HBc).
- Pacienții AgHBs pozitivi candidați pt chimio/immunoterapie (pacienți cu boală oncologică sub chimioterapie, terapie biologică pentru boli inflamatorii intestinale sau pentru alte boli autoimune, pacienți cu hemopatii maligne care necesită chimioterapie, pacienți cu transplant de organ ce necesită terapie imunosupresoare, alte boli care necesită terapie imunosupresoare etc.) trebuie să primească terapie profilactică cu analogi

nucleotidici/nucleozidici indiferent de nivelul ADN VHB în timpul terapiei și 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare;

- Toți pacienții AgHBs negativ cu IgG anti HBc pozitivi și AC anti HBs negativi vor primi profilaxie a reactivării infecției VHB cu analogi nucleotidici/nucleozidici în cazul în care primesc concomitent terapie imunosupresoare. Terapia cu analogi va fi continuată 6 luni după oprirea medicației imunosupresoare; monitorizarea trebuie continuată cel puțin 12 luni după întreruperea tratamentului cu ANN
- Toți pacienții AgHBs negativi, IG anti HBc pozitivi și care au AC antiHBs la titru protector care primesc terapie imunosupresoare vor fi atent monitorizați - AC anti HBs la 3 luni interval. În cazul în care se constată scăderea importantă a titrului de anticorpi anti HBs (în jurul valorii de 10 ui/ml), se va iniția o schemă terapeutică conținând analogi nucleozidici/nucleotidici pentru profilaxia reactivării VHB.

Opțiuni terapeutice

- **Entecavir:**
 - Doza recomandată - 0,5 mg/zi

La pacienții cu transplant hepatic tratați cu ciclosporină sau tacrolimus, funcția renală trebuie evaluată cu atenție înainte de sau în timpul terapiei cu entecavir (tabel 1)

- **Tenofovir**
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Doza adaptată la clearance-ul la creatinină (tabel 1)

9. HEPATITĂ CRONICĂ VHB - PACIENT PEDIATRIC

9.1. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI NAIVI

9.1.1. Criterii de includere în tratament:

- Vârsta mai mare de 3 ani
- Copii cu greutate $\geq 32,6$ kg pentru terapia cu Entecavir
- Adolescenți cu vârsta între 12 și < 18 ani cu greutate ≥ 35 kg pentru terapia cu Tenofovir
- biochimic:
 - ALT $\geq 2 \times N$
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv - la două determinări succesive la mai mult de 6 luni interval între determinări
 - Indiferent de prezența sau absența AgHBe
 - IgG antiHVD negativ;
 - ADN-VHB ≥ 2000 UI/ml
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților la inițierea medicației antivirale. Indiferent de gradul de fibroză sau gradul de necroinflamație, pacienții cu hepatită cronică VHB și viremie > 2000 ui/ml, sunt eligibili pentru medicația antivirală. Nu se accepta Fibroscan având în vedere faptul că nu poate evalua activitatea necroinflamatorie.
- Pentru inițierea terapiei cu Entecavir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu

VHB cu AgHBe pozitiv și minim 12 luni la cei cu copiii cu boală hepatică compensată cu VHB cu AgHBe negativ

- Pentru inițierea terapiei cu Tenofovir transaminazele trebuie să fie persistent crescute timp de cel puțin 6 luni înainte de începerea tratamentului la copiii cu boală hepatică compensată cu VHB, indiferent de statusul AgHbe.

9.1.2. Schema de tratament la pacientul naiv

- **Interferon standard α -2b^{*)}**
 - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

*) Preparatele de tip Peg Interferon alfa 2b, Peg Interferon alfa 2a, Interferon alfa 2a, Lamivudina, Entecavir soluție, Adefovir nu au aprobare la pacientul cu vârsta sub 18 ani.

- **Tenofovir**
Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani, și greutate \geq 35 kg
 - Doza recomandată: 245 mg/zi
 - Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie
- **Entecavir**
Copii și adolescenți cu greutate de cel puțin 32,6 Kg
 - Doza recomandată este de 1 cp de 0,5 mg/zi.
 - Durata terapiei: nu se cunoaște durata optimă a tratamentului, se recomandă ca durata terapiei să fie până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie

Observatii:

- Nu a fost studiat profilul farmacocinetic la copiii și adolescenții cu insuficiență renală și hepatică
- Deși Entecavirul poate fi administrat de la vârsta de 2 ani, deoarece soluția nu a fost înregistrată în România și firma producătoare nu recomandă divizarea tabletelor se impune ca restricție de administrare greutatea minimă de 32,6 kg

9.1.3. Decizia terapeutică inițială - se va ține cont de același algoritm ca și în cazul pacientului adult (fig. 1)

9.1.4. Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon - este identică cu cea prezentată în cazul adultului (tabel 3)

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu interferon:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la 24 spt după terminarea terapiei
- pentru pacienții cu viremie < 2000 ui la 6 luni după încheierea terapiei cu interferon se va efectua o evaluare a activității necroinflamatorii prin Fibro-actitest sau Fibromax.
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀, sau la end of treatment viremia este > 2000 ui/ml atunci se recomandă întreruperea terapiei.
- Dacă viremia HBV se menține sub 2000 ui/ml și se constată reducerea activității necroinflamatorii față de momentul inițial, nu se va utiliza o nouă schemă terapeutică iar pacientul va fi monitorizat anual.
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare și se constată menținerea necroinflamației la valori similare sau mai mari, pacientul va întrerupe terapia

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu Entecavir și Tenofovir:

- pentru pacienții cu hepatită cronică HBV cu AgHBe pozitiv se vor verifica AgHBe și ACHBe la 24, 48 spt de tratament și la 24 spt post-terapie
- verificarea viremiei la 12 spt, la 24 spt, la 48 spt și la fiecare 24 spt până la obținerea seroconversiei și a negativării viremiei, apoi încă 2 determinări la interval de 24 săptămâni fiecare
- Dacă în spt 24 viremia HBV nu a scăzut cu cel puțin 2 log₁₀, se recomandă întreruperea terapiei, considerându-se rezistență primară
- Dacă viremia HBV se menține la săptămâna 48 peste 1000 ui/ml se ia în discuție rezistența secundară și se poate continua terapia 6 luni cu reevaluare
- Dacă viremia HBV este detectabilă indiferent de valoare se continuă terapia până la obținerea seroconversiei în sistemul HBs și încă 6 luni de consolidare, după seroconversie, cu monitorizare: viremie, AgHBs/ACHBs și AgHBe/ACHBe la 6 luni până la obținerea nedetectabilității viremiei și 12 luni după ce viremia devine nedetectabilă.

9.1.5. Monitorizarea terapiei antivirale - algoritm terapeutic (fig. 6, fig. 7)

Figura 6 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatită cronică VHB în cazul schemelor terapeutice conținând interferon

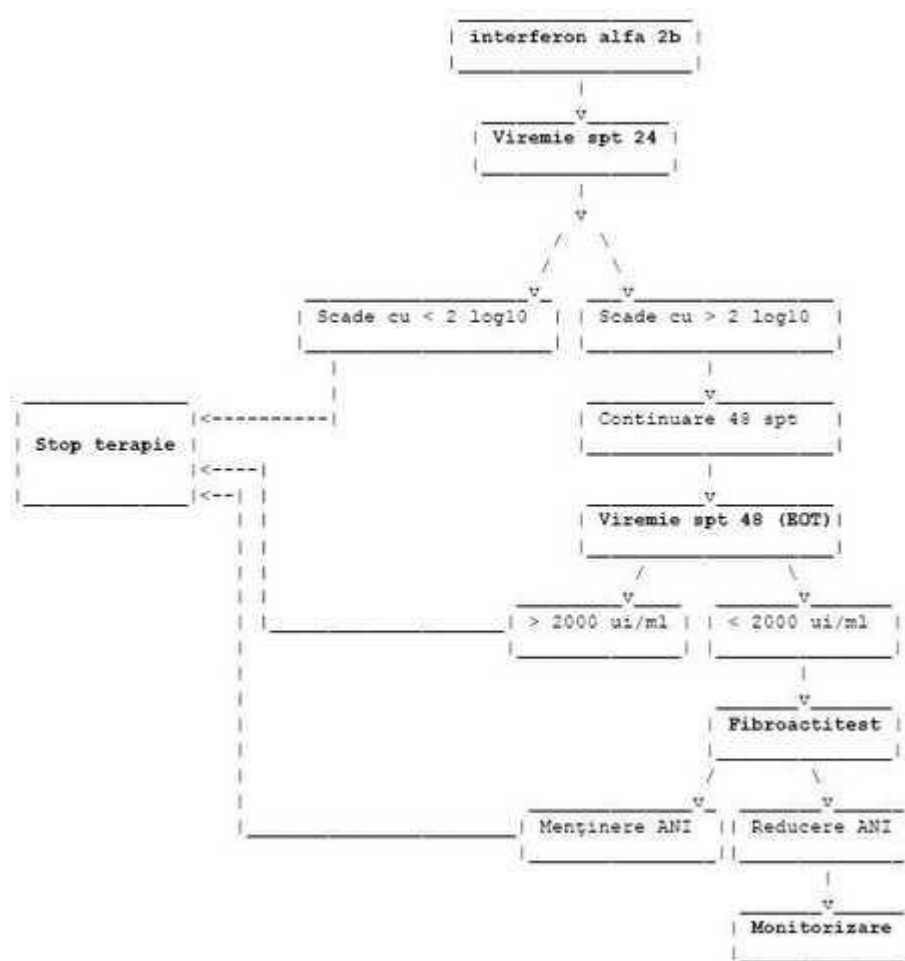
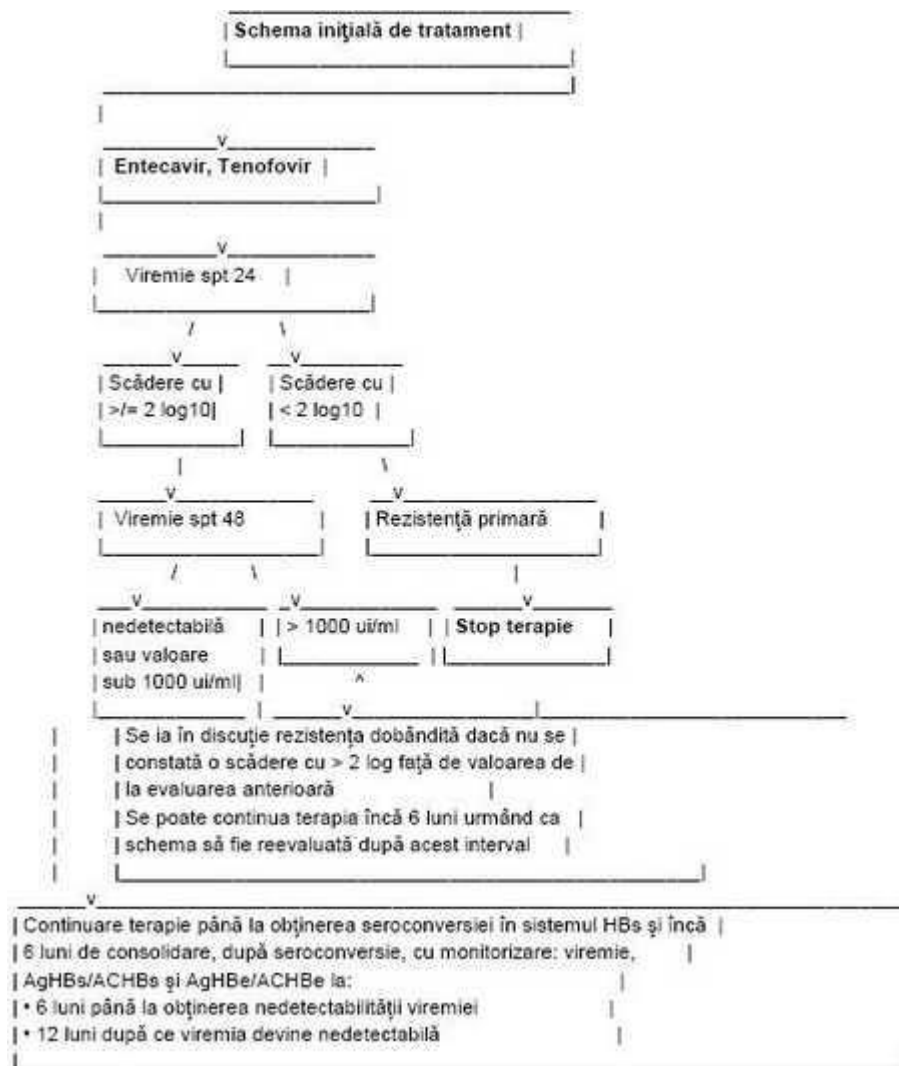


Figura 7 - Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici



În afara monitorizării terapiei antivirale, este necesar să se efectueze screeningul pentru carcinom hepatocelular (ecografie abdominală și dozare alfa-fetoproteina) la fiecare 6 luni

9.2 HEPATITA CRONICĂ CU VHB - PACIENȚI PRETRATAȚI

Pacienți cu recădere la minim 6 luni după un tratament anterior cu interferon

În acest moment pacienții care îndeplinesc criteriile de includere pot primi terapie cu Entecavir sau Tenofovir conform schemei terapeutice și de monitorizare identică cu cea a pacienților naivi

9.3. CIROZA HEPATICĂ COMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.4. CIROZA HEPATICĂ DECOMPENSATĂ

În acest moment nu există terapie antivirală specifică pentru această categorie de pacienți

9.5. HEPATITA CRONICĂ prin COINFECȚIE VHB + VHC

- se tratează virusul replicativ;
- la replicarea Virusului VHB se va introduce schema terapeutică cu Interferon alfa 2b conform schemei și monitorizării pacienților naivi cu hepatită cronică VHB
- la replicarea virusului VHC sau ambele virusuri active se va introduce schema de terapie și monitorizare pentru pacienții naivi cu hepatită cronică VHC

9.6. COINFECȚIE VHB-HIV - fără criteriile de inițiere a terapiei ARV

Criterii de includere în tratament:

- ca la monoinfecția cu VHB;
- alegerea tratamentului depinde de instituirea sau nu a terapiei HAART

9.6.1. Tratament doar pentru VHB

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**
 - Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
 - Durata terapiei: 48 de săptămâni

9.6.2. Tratament doar pentru HIV - fără criteriile de inițiere a terapiei antivirale față de VHB

Pacientul va fi adresat unui Centru specializat în tratamentul HIV

9.6.3. Tratament combinat HIV-VHB

Criterii de includere în tratament:

- ca la hepatita cu VHB (AgHBe pozitiv sau negativ) și HIV;

9.6.4. Pacienții cu ciroză VHB și HIV - naivi

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

9.7. COINFECȚIE VHB + VHD

Criterii de includere în tratament:

- biochimic:
 - ALT \geq 2 x N.
- virusologic:
 - AgHBs pozitiv;
 - AgHBe pozitiv/negativ;
 - IgG anti-HVD pozitiv;
 - ADN - VHB pozitiv sau negativ;
 - ARN - VHD pozitiv.

- vârsta - peste 3 ani
- Evaluarea fibrozei și a activității necro-inflamatorii se va face prin Fibromax, Fibroactitest sau PBH, tuturor pacienților cu TGP normal, viremie VHB > 2000 ui/ml și/sau viremie VHD pozitivă indiferent de valoare. Dacă evaluarea histologică arată cel puțin F1 sau A1 pacienții sunt eligibili pentru medicația antivirală (prin urmare oricare dintre situațiile F1A0, F1A1, F0A1 sau mai mult reprezintă indicație de terapie antivirală la viremie > 2000 ui/ml). Se acceptă de asemenea Fibroscan la o valoare de peste 7 KPa.

Schema de tratament

- **Interferon standard α -2b**

- Doza recomandată: Interferon alfa 2b standard 6 milioane ui/m²/administrare (100000 ui/kg/administrare) i.m./s.c. în 3 administrări/săptămână.
- Durata terapiei: 48 de săptămâni

Se monitorizează biochimic la fiecare 3 luni

9.8. HEPATITĂ CRONICĂ CU VHB LA PACIENTUL IMUNODEPRIMAT

Imunosupresie (tratament chimioterapic și/sau imunosupresor)

În acest moment nu există terapie antivirală pentru ciroza hepatică VHB pentru această categorie de pacienți

10. Pacienți cu ciroză hepatică VHB/VHB+VHD decompensată aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic

- Terapia antivirală se indică indiferent de nivelul viremiei VHB, cu scopul de a obține negativarea ADN VHB și de a preveni reinfecția grefei.
- Tratamentul antiviral standard indicat este:
- Entecavir 1 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi, timp indefinit, până la transplantul hepatic.
- Dozele analogilor nucleoz(t)idici necesită a fi modificate în caz de afectare renală.
- Parametrii clinici și de laborator necesită a fi monitorizați strict (lunar) la pacienții cu scor MELD > 20, reevaluarea ADN VHB la 3 luni

10.1. Prevenția reinfecției VHB post-transplant hepatic

Posttransplant, prevenția reinfecției se realizează de asemenea cu analogi nucleoz(t)idici potenți, cu rate reduse de rezistență, pe toată perioada vieții post-transplant, în asociere cu Ig anti VHB (HBIG).

Tratamentul indicat:

- Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină), indefinit post-transplant.
- Funcția renală necesită a fi strict monitorizată post-transplant în contextul asocierii cu inhibitorii de calcineurină.
- Nu este necesară evaluarea stadiului fibrozei/inflamației hepatice.
- De asemenea, în cazul pacienților tratați cu Lamivudină pre-transplant, se va administra entecavir sau tenofovir post-transplant hepatic.

- În cazul reinfecției VHB post-transplant (pozitivarea Ag HBs după o prealabilă negativare post-transplant hepatic) se va administra entecavir sau tenofovir indiferent de nivelul viremiei VHB, indefinit.
- În cazul în care pacientul primește o grefă Ag HBs pozitiv, se va administra de asemenea post-transplant entecavir sau tenofovir indefinit, indiferent de nivelul viremiei VHB.
- În cazul în care pacientul primește o grefă de la donator cu Ac anti HBc pozitivi, Ag HBs negativ, se va administra lamivudina dacă primitorul este Ac antiHBc negativ/Ac antiHBs pozitiv sau Ac antiHBc negativ/Ac anti HBs negativ.

10.2. Pacienți Ag HBs pozitivi cu transplant de alte organe solide (rinichi/inimă/pancreas)

10.2.1. Primitor Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv, donator Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

- Tratament pre-transplant - în funcție de viremie/clinică
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi (de preferat tenofovir dacă pacientul este tratat anterior cu lamivudină).

10.2.2. Primitor Ag HBs negativ/Ac antiHBc pozitiv/ADN VHB negativ, donator Ag HBs pozitiv ± ADN VHB pozitiv

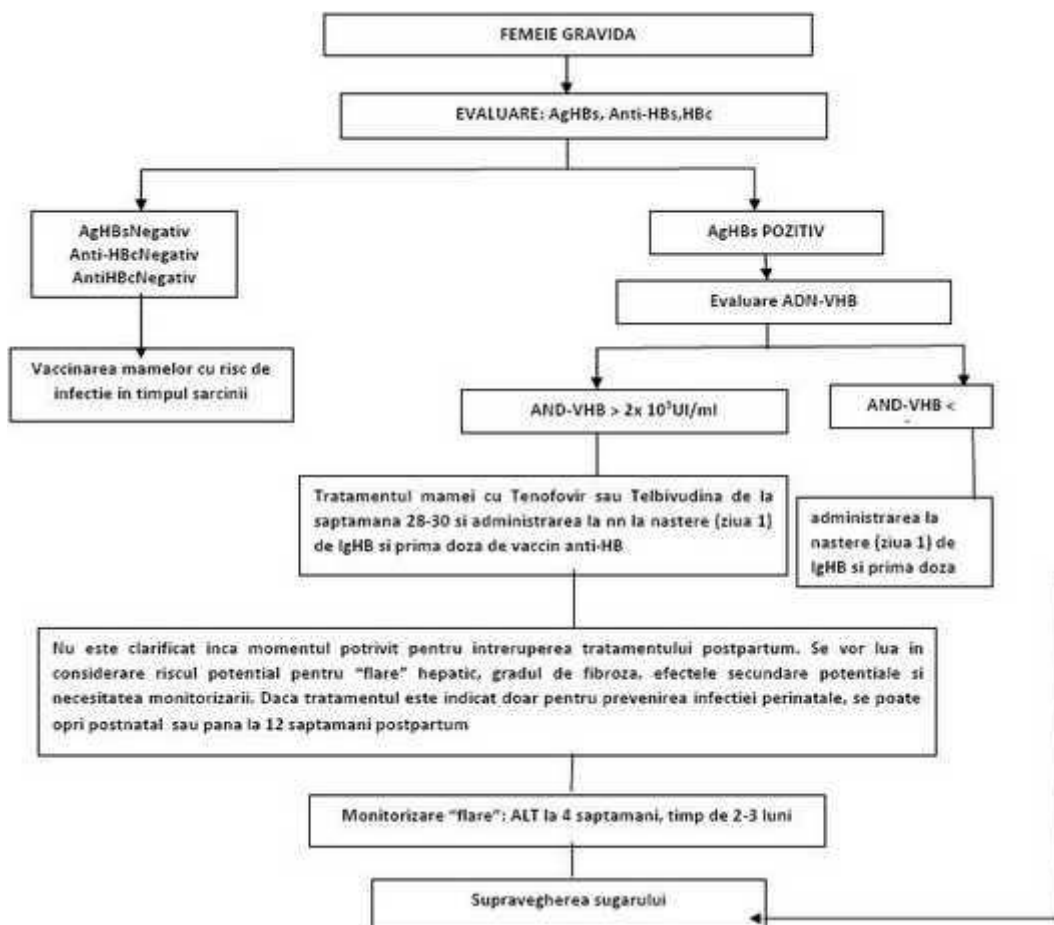
- Tratament pre-transplant - nu este necesar.
- Tratament post-transplant - obligatoriu indefinit cu Entecavir 0,5 mg/zi sau Tenofovir 245 mg/zi.

11. Tratamentul Hepatitei B la gravide

- Toate femeile gravide trebuie testate pentru AgHBs în primul trimestru de sarcină;
- Femeile care nu sunt imunizate HBV și au factori de risc pentru această infecție trebuie să fie vaccinate;
- Femeile AgHBs - negative ce continuă să fie expuse la factori de risc în cursul sarcinii și cele fără testare AgHBs inițială, trebuie testate pentru AgHBs la momentul internării pentru a naște;
- Se recomandă screeningul și vaccinarea membrilor familiei;
- Pacientele infectate cu virusul hepatitei B trebuie informate asupra dificultăților tratamentului în timpul gravidității, teratogenității unora dintre medicamente (2,3 - 3,4%), posibilității transmiterii infecției la făt dar și asupra beneficiilor;
- Tratamentul cu pegInterferon este contraindicat la femeia gravidă.
- Medicamentele acceptate pentru tratamentul infecției la femeia gravidă sunt telbivudina și tenofovirul. Este preferat tenofovirul datorită profilului de siguranță în sarcină și barierei genetice înalte.
- La femeile la vârstă fertilă infectate cu virus B dar fără fibroză și cu valori normale sau ușor crescute ale ALAT și care doresc să devină gravide, este preferabil ca tratamentul să se facă după naștere (dacă sunt îndeplinite criteriile de tratament al infecției cronice VHB).
- La cele cu fibroză semnificativă sau avansată (Ciroză)/cu valori oscilante (flares) sau persistent crescute ale ALAT și care doresc copil se poate face în prealabil tratament cu pegInterferon, dar pe durata tratamentului este necesară contracepția.

- La femeile sub tratament antiviral care rămân gravide în mod neașteptat, tratamentul trebuie reconsiderat.
 - Dacă sunt sub tratament cu pegIFN acesta va fi oprit și tratamentul va fi continuat (mai ales dacă au fibroză semnificativă sau severă) cu tenofovir.
 - Dacă sunt sub tratament cu adefovir sau entecavir tratamentul va fi schimbat cu tenofovir.
 - Profilaxia transmiterii infecției la făt:
 - Imunizarea pasivă și activă a nou-născutului la naștere: imunoglobulină HB și respectiv vaccinare
 - Dacă mama este AgHBs pozitivă și cu viremie înaltă (HBV DNA > 200,000 IU/mL) și/sau Ag HBs > 4 log 10 UI/ml în săptămâna S24 - 28 se administrează un antiviral (tenofovir) în ultimul trimestru de sarcină plus imunizarea activă și pasivă a nou-născutului la naștere.
 - Medicația antivirală administrată în scop de prevenire a transmiterii perinatale poate fi întreruptă: imediat dacă mama dorește să alăpteze sau până la 3 luni după naștere.
- Dacă terapia începută anterior este întreruptă în cursul sarcinii sau precoce după naștere se recomandă monitorizarea strictă a valorilor TGP.
- Toți copiii născuți din mame AgHBs pozitive necesită imunoprofilaxie: imunoglobuline HBV și vaccinare HBV (în primele 12 ore, la 1 - 2 luni și la 6 luni după naștere)
- Copiii născuți din mame AgHBs - pozitive vor fi testați pentru AgHBs și Ac anti-HBs la vârsta de 9 - 15 luni.

ALGORITM DE MANAGEMENT A INFECȚIEI CU VHB LA GRAVIDE



12. Medici prescriptori

Inițierea terapiei poate fi făcută doar de medicii din specialitatea gastroenterologie, boli infecțioase, nefrologie (doar pentru pacienții cu afectare renală consecutivă infecției cu virusuri hepatitice), gastroenterologie pediatrică și pediatrie cu supraspecializare/competență/atestat în gastroenterologie pediatrică.

În cazul tratamentului cu interferon, prescripția ulterioară va fi efectuată de către medicul care a inițiat terapia antivirală sau de către un medic specialist de medicina internă

În cazul tratamentului cu analogi nucleotidici/nucleozidici în baza scrisorii medicale emisă de medicul de specialitate, medicul specialist de medicina internă sau medicul de familie pot continua prescrierea, în dozele și pe durata prevăzută în scrisoarea medicală. Medicul are obligativitatea monitorizării terapiei conform recomandărilor din protocol.

ⁱ WFH, 2020 <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652516/2020/26/S6> (accesat pe 5 ianuarie 2021).

ⁱⁱ RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf, p.3.

ⁱⁱⁱ RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf, p.8.

^{iv} RCP, Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf, p.4.

^v Chowdary, P, Mullins, ES, Konkle, BA, et al.: *Long-term safety and efficacy results from a phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. Haemophilia.* 2020; 26: e168– e178. <https://doi.org/10.1111/hae.14052>.

^{vi} RCP Adynovi https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adynovi-epar-product-information_ro.pdf, p.6.

EDITOR: PARLAMENTUL ROMÂNIEI — CAMERA DEPUTAȚILOR



„Monitorul Oficial” R.A., Str. Parcului nr. 65, sectorul 1, București; 012329
C.I.F. RO427282, IBAN: RO55RNCB0082006711100001 BCR
și IBAN: RO12TREZ7005069XXX000531 DTCPMB (alocat numai persoanelor juridice bugetare)
Tel. 021.318.51.29/150, fax 021.318.51.15, e-mail: marketing@ramo.ro, www.monitoruloficial.ro

Adresa Biroului pentru relații cu publicul este:
Str. Parcului nr. 65, intrarea A, sectorul 1, București; 012329.
Tel. 021.401.00.73, e-mail: concursurifp@ramo.ro, convocariaga@ramo.ro
Pentru publicări, încărcați actele pe site, la: <https://www.monitoruloficial.ro/brp/>

